

Een fase 3b, gerandomiseerd, actief vergelijkend middel, open-label multicenteronderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van ITCA 650 versus empagliflozine en versus glimepiride als aanvullende therapie op metformine bij patiënten met diabetes type 2

Gepubliceerd: 15-05-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling * Vaststellen of ITCA 650 niet-inferieur is aan of empagliflozine of glimepiride bij het verminderen van geglycosyleerde hemoglobine A1c (HbA1c) of gewicht bij patiënten met T2D na 65 weken behandeling. De niet...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45372

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ITCA 650-CLP-203 - FREEDOM-4-OAD

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

add on therapie, Diabetes Type 2

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Intarcia Therapeutics, Inc

Overige ondersteuning: Industry;Intarcia therapeutics inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aanvullende therapy, Diabetes type 2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primaire eindpunten:

- * Verandering ten opzichte van baseline in HbA1c in week 65.
- * Verandering ten opzichte van baseline in gewicht in week 65.

Secundaire uitkomstmaten

SECUNDAIRE WERKZAAMHEIDSEINDPUNTEN:

Percentage patiënten met een afname in HbA1c $\geq 1,0\%$ en ≥ 2 kg gewichtsverlies in week 65.

OVERIGE SECUNDAIRE WERKZAAMHEIDSEINDPUNTEN:

- * Percentage patiënten dat reddingstherapie nodig heeft tijdens de periode van 65 weken.
- * Percentage patiënten met respons op de behandeling gedefinieerd als HbA1c $< 7\%$ in week 65.
- * Percentage patiënten met respons op de behandeling gedefinieerd als HbA1c $\leq 6,5\%$ in week 65.
- * Verandering ten opzichte van baseline in FPG in week 65.

* PRO's: DTSQ-scores.

VEILIGHEIDSEINDPUNTEN:

* Bijwerkingen (AE's)

Bijwerkingen (met inbegrip van hypoglykemie, misselijkheid, braken, diarree, aandoeningen aan de alvleesklier [pancreatitis en pancreaskanker], schildklierkanker, lokale voorvallen op de plaats waar de osmotische mini-pomp is geplaatst [toedieningsplaats], voorvallen gerelateerd aan plaatsings-/verwijderingsprocedure en MACE.

* Klinische laboratoriummetingen (chemie, hematologie, urineanalyse, amylase, lipase, TSH en calcitonine).

* 12-afleidingen-ECG's, vitale functies, lichamelijke onderzoeken.

* Verandering ten opzichte van baseline in BD en HR in week 65.

* Immunogeniciteit

OVERIGE EINDPUNTEN:

* Verandering ten opzichte van baseline in TC, TG, LDL-C en HDL-C in week 65.

* Farmacokinetische metingen (in een steekproef van 100 Amerikaanse patiënten in de ITCA 650-behandelgroep): Plasmamonsterafname vóór plaatsing ITCA (dag 0), vervolgens in week 13 (vóór verwijdering ITCA 650), week 26, week 39 (vóór verwijdering ITCA 650), week 52 en week 65 (vóór verwijdering ITCA 650).

* Immunogeniciteit: ADA's (in de ITCA 650-behandelgroep met PK-analyse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ITCA 650 (osmotische mini-pomp met exenatide) is een experimenteel product dat ontwikkeld wordt voor de behandeling van diabetes type 2 (T2D). De ITCA 650 geeft continu exenatide af gedurende 3 tot 6 maanden uit een enkel hulpmiddel met behulp van de osmotische mini-pomp met geneesmiddelafgiftetechnologie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

* Vaststellen of ITCA 650 niet-inferieur is aan of empagliflozine of glimepiride bij het verminderen van geglycosyleerde hemoglobine A1c (HbA1c) of gewicht bij patiënten met T2D na 65 weken behandeling. De niet-inferioriteitsmarges zijn 0,3% en 1,5 kg, voor respectievelijk HbA1c en gewicht. Als niet-inferioriteit wordt aangetoond, wordt ITCA 650 vervolgens getest op overeenkomende superioriteit.

Belangrijkste secundaire doelstelling

Belangrijkste secundaire doelstelling na 65 weken behandeling met ITCA 650, empagliflozine of glimepiride:

* Vergelijken van het percentage patiënten in elke behandelgroep met afname in HbA1c $\geq 1,0\%$ en ≥ 2 kg gewichtsverlies.

Overige secundaire doelstellingen

Secundaire doelstellingen na 65 weken behandeling met ITCA 650, empagliflozine of glimepiride:

* Vergelijken van het percentage patiënten in elke behandelgroep dat reddingstherapie nodig heeft.

* Vergelijken van het percentage patiënten in elke behandelgroep met een behandelrespons ten opzichte van het doel HbA1c $< 7\%$.

* Vergelijken van het percentage patiënten in elke behandelgroep met een behandelrespons ten opzichte van het doel HbA1c $\leq 6,5\%$.

* Bepalen van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid van ITCA 650 vergeleken met empagliflozine en met glimepiride.

* Bepalen van de verandering in nuchter plasmagluucose (FPG, fasting plasma glucose) bij patiënten die ITCA 650 gebruiken vergeleken met empagliflozine en met glimepiride.

* Tijd tot reddingstherapie zal ook worden uitgevoerd met behulp van de log-ranktest en Kaplan-Meier-curve voor respectievelijk ITCA versus empagliflozine en ITCA versus glimepiride.

* Om de tevredenheid met de behandeling te karakteriseren, gemeten met de door de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO) in de vragenlijst 'Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire' (DTSQ) waarin ITCA 650 vergeleken wordt met empagliflozine en met glimepiride bij patiënten met T2D.

Aanvullende doelstellingen

ITCA 650 vergelijken met empagliflozine en met glimepiride op de volgende parameters:

- * Veranderingen in bloedlipiden (totaal cholesterol [TC], triglyceriden [TG], lage-dichtheid-lipoproteïne cholesterol [LDL-C], hoge-dichtheid-lipoproteïne cholesterol [HDL-C]) na 65 weken behandeling.

- * Verandering in bloeddruk (BP, blood pressure) (systolisch, diastolisch) en hartslag (HR, heart rate) na 65 weken behandeling.

- * In een steekproef met 100 Amerikaanse patiënten uitsluitend in de ITCA 650-behandelgroep: Farmacokinetische analyse om de PK van exenatide te karakteriseren en om de relatie tussen immunogeniciteit en PK, en tussen immunogeniciteit, PK en PD te karakteriseren bij patiënten met T2D gedurende maximaal 65 weken.

- * Uitsluitend in de ITCA 650-behandelgroep met PK-analyse: Karakteriseren van de immunogeniciteit van ITCA 650 met lichaamsmateriaal verzameld voor een gefaseerde beoordeling van de immunogeniciteit.

Onderzoeksopzet

uitgevoerd op meerdere onderzoekscentra in de wereld (Azië, Oost-Europa, West-Europa, Noord-Amerika en Zuid-Amerika). Er worden ongeveer 930 patiënten ingeschreven. De duur van deelname van elke patiënt is ongeveer 73 weken; dit is inclusief de screening (tussen dag -28 en dag -2), een behandelingsperiode die 65 weken duurt en een vervolgbezoek 4 weken na de laatste dag van de onderzoeksbehandeling in week 65.

Patiënten moeten 9 bezoeken afleggen aan het onderzoekscentrum, waaronder 1 screeningsbezoek, 7 bezoeken in de behandelingsperiode en 1 vervolgbezoek 4 weken na de laatste dag van de onderzoeksbehandeling.

Gedurende het onderzoek blijven patiënten de basisbehandeling met metformine gebruiken in dezelfde dosis en op dezelfde tijden zoals het werd ingenomen voorafgaand aan de start van het onderzoek. Aan patiënten die tijdens de behandelingsperiode voldoen aan de criteria voor verlies van glykemische controle (aanhoudende hyperglykemie) wordt reddingstherapie voorgeschreven en deze patiënten blijven voor evaluatie in het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ITCA 650 wordt verstrekt als een osmotische mini-pomp die 20 of 60 mcg/dag exenatide afgeeft. De osmotische mini-pomp met 20 mcg/dag geeft 20 mcg/dag af gedurende 3 maanden. De osmotische mini-pomp met 60 mcg/dag geeft 60 mcg/dag af gedurende 6 maanden. De ITCA 650 mini-pomp wordt subdermaal geplaatst in de buikwand. Orale empagliflozine (10 en 25 mg) geleverd als tabletten van 10 of 25 mg en glimepiride (1 tot 6 mg/dag) geleverd als tabletten van 1, 2 of 4 mg worden verstrekt voor toediening eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

De ITCA 650 wordt subdermaal geplaatst en geeft langzaam en continu exenatide af gedurende 3 of 6 maanden.

Veel voorkomende bijwerkingen, die optraden bij meer dan 10% van de patiënten tijdens eerdere onderzoeken met ITCA 650, zijn onder andere misselijkheid en braken. Bijwerkingen die minder vaak optraden (bij 1 tot 10% van de patiënten) zijn onder andere diarree, refluxziekte (waarbij maagzuur uit de maag terugstroomt naar de slokdarm, wat kan leiden tot brandend maagzuur), dyspepsie (indigestie), obstipatie, verminderde eetlust, gastritis (irritatie van de binnenbekleding van de maag, wat pijnlijk kan zijn), gastro-enteritis (ontsteking van het maagdarmkanaal, wat pijn en diarree kan veroorzaken), zwelling van de buik, zwak gevoel, gewichtsafname, toename van leverenzymen (leverenzymen omvatten amylase en lipase, dit wordt gecontroleerd door uw onderzoeksarts), hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel), hoofdpijn en duizeligheid en verder huidreacties rond de implantatieplaats van de ITCA 650, zoals blauwe plekken, pijn, bloedingen, jeuk, blaren en infecties. In zeldzame gevallen werd ernstig braken geassocieerd met dehydratatie (verlies van of tekort aan lichaamsvloeistof).

Zero-order, continu en gecontroleerde SC-afgifte van exenatide met ITCA 650 kan verscheidene nadelen hebben voor de behandeling van patiënten met type 2 diabetes in vergelijking met de huidige injectietherapie met exenatide. Net als injecties zorgt continu afgegeven ITCA 650 voor constante exenatide-concentraties in het bloed tijdens de maaltijden en 's nachts, waardoor de piek- en dalplasma-exenatideconcentraties verminderen die kunnen worden geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid en braken. Continue afgifte van exenatide kan leiden tot een betere controle van bloedglucosespiegels en kan het risico op comorbiditeiten en complicaties doen verminderen die gerelateerd zijn aan onvoldoende gecontroleerde T2D. De ITCA 650 kan veiligheidsvoordelen hebben boven depot-formuleringen exenatide, omdat het snel en gemakkelijk kan worden verwijderd in een praktijk van een arts om de geneesmiddeltoediening te beëindigen binnen 24 uur na verwijdering van de ITCA 650. Met de ITCA 650 hoeft de patiënt geen actie te ondernemen voor de toediening van het geneesmiddel zodat naleving van de therapie gegarandeerd is, waardoor er een volledige therapeutische werkzaamheid van exenatide wordt gerealiseerd.

Contactpersonen

Publiek

Intarcia Therapeutics, Inc

Intarcia Therapeutics, Inc., 24650 Industrial Blvd. 24650

Hayward CA 94545
US

Wetenschappelijk

Intarcia Therapeutics, Inc

Intarcia Therapeutics, Inc., 24650 Industrial Blvd. 24650
Hayward CA 94545
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)

1. Begrijpen van de onderzoeksprocedures en voorwaarden van het protocol en instemmen met deelnemen aan het onderzoek door het ondertekenen en dateren van een toestemmingsformulier voorafgaand aan enige onderzoeksprocedures.
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 tot en met 80 jaar.
3. Diagnose van T2D *3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
4. Body mass index (BMI) tussen ≥ 25 tot ≤ 45 kg/m² bij het screeningsbezoek.
5. Stabiel lichaamsgewicht (niet meer dan 10% schommelen) *3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
6. Geglycosyleerd hemoglobine A1c (HbA1c) $\geq 7,5$ en $\leq 10,5\%$. Eén hertest van deze parameter is toegestaan voorafgaand aan bezoek 2.
7. Calcitonine < 50 ng/l (50 pg/ml) bij het screeningsbezoek.
8. Een stabiele (*3 maanden voorafgaand aan screeningsbezoek) behandeling volgen van metformine monotherapie van ≥ 1500 mg/dag.
9. Instemming om dezelfde dosis basisbehandeling met metformine te blijven gebruiken vanaf het screeningsbezoek tot het einde van het onderzoek (tenzij er een verandering klinisch wordt geïndiceerd).

10. Vrouwen mogen worden ingesloten als aan alle van de volgende criteria wordt voldaan (naast de andere criteria):

- * ze zijn niet zwanger,
- * ze geven geen borstvoeding, en
- * ze hebben geen plannen om zwanger te worden tijdens het onderzoek.

11. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij het screeningsbezoek. Vrouwen worden beschouwd als vruchtbaar tenzij ze voldoen aan één van de volgende criteria zoals gedocumenteerd door de onderzoeker:

- * Ze hebben een hysterectomie of eileiderafbinding ondergaan voorafgaand aan het ondertekenen van het toestemmingsformulier (ICF); of

Ze zijn post-menopauzaal, voor vrouwen vastgesteld: *50 jaar oud, *2 jaar geleden hun laatste menstruatie en voor vrouwen > 50 jaar oud, *1 jaar geleden hun laatste menstruatie.

12. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een adequate anticonceptiemethode gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 1 extra menstruatiecyclus na het vervolgbezoek.

Vrouwen die niet seksueel actief zijn of van wie de partner(s) gesteriliseerd is (zijn), moeten worden beschouwd als potentieel vruchtbaar. Adequate anticonceptiemethoden voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd omvatten: orale, geïmplanteerde of injecteerbare contraceptieve hormonen; mechanische producten (bijv. spiraaltje [IUD]); of barrièremethoden (bijv. diafragma, condooms, cervixkapje) met zaaddodend middel. De onderzoeker moet vastleggen dat de patiënt deze vereisten heeft begrepen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van diabetes type 1, diabetes die het resultaat is van pancreasletsel of secundaire vormen van diabetes, (bijv. syndroom van Cushing) en/of acute metabolische complicaties, zoals diabetische ketoacidose of hyperosmolare toestand (coma).

2. Eerdere deelname aan een klinisch onderzoek met ITCA650.

3. Behandeling met een GLP-1 receptor-agonist (bijv. liraglutide, exenatide) binnen 6 maanden voorafgaand aan screening of op elk moment als de therapie werd stopgezet vanwege gastro-intestinale intolerantie. Dit omvat behandeling tijdens deelname aan een klinisch onderzoek.

4. Behandeling met een van de volgende antidiabetische middelen binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek: Natrium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2)-remmers, sulfonylureumderivaten (SU's), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers, alfa-glucosidaseremmers, meglitiniden, thiazolidinedionen (TZD's),

galzuurbindende harsen (bijv. colesevelam), dopamine-receptoragonisten (bijv. bromocriptine), amyline-analogen (bijv. pramlitide) of insuline. OPMERKING:

Voorgeschiedenis van kortdurend (< 14 dagen) insulinegebruik is toegestaan zolang de dosis langer dan 2 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek werd toegediend.

5. FPG < 270 mg/dl (< 15 mmol/l). Eén hertest van deze parameter is toegestaan voorafgaand aan randomisatie.

6. Significante symptomatische hyperglykemie (polyurie, polydipsie, onverklaarbaar gewichtsverlies).

7. Elke aandoening, klinisch significante laboratoriumafwijking of therapie die, naar het

oordeel van de onderzoeker, een risico vormt voor de patiënt, niet in het belang is van de patiënt als deze deelneemt aan het onderzoek, interfereert met de uitvoering van het onderzoek of met de interpretatie van de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens tijdens het onderzoek.

8. Voorgeschiedenis van huidig alcohol- of middelenmisbruik, zoals beoordeeld door de onderzoeker, binnen 1 jaar voorafgaand aan screening.

9. Voorgeschiedenis van behandeling met een experimenteel geneesmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of 5 halfwaardetijden (wat langer duurt); deelname aan een klinisch onderzoek met een experimenteel product of niet-goedgekeurd gebruik van een geneesmiddel of apparaat, of gelijktijdig ingeschreven in een andersoortig medisch onderzoek dat wordt beschouwd wetenschappelijk of medisch niet compatibel te zijn met dit onderzoek.

10. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor exenatide, empagliflozine, glimepiride of voor een van de hulpstoffen ervan.

11. Contra-indicatie of waarschuwing volgens de specifieke etiketten voor metformine, empagliflozine of glimepiride-therapie.;Endocrien

12. Voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of een familiale of persoonlijke voorgeschiedenis van multiële endocriene neoplasie type 2.

13. Aanwezigheid van een schildklierknobbeltje, ontdekt tijdens een lichamelijk onderzoek, dat niet volledig is onderzocht.

14. Schildklierstimulerend hormoon (TSH) buiten de normale grenzen bij screening. Eén hertest van deze parameter is toegestaan voorafgaand aan randomisatie.

15. Behandeling met schildklierhormoon die niet stabiel is geweest ≥ 6 weken voorafgaand aan de screening.

16. Voorgeschiedenis of bewijs, binnen de laatste 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek, van een van de volgende:

- * myocardinfarct,

- *coronaire revascularisatie (CABG of percutane coronaire interventie),

- * onstabiele angina,

- * cerebrovasculair accident of beroerte.;

17. Ongecontroleerde hypertensie: systolische bloeddruk (zittend) ≥ 180 mmHg en/of diastolische bloeddruk (zittend) > 100 mmHg bij screening (kan na 15 minuten worden herhaald en exclusie wordt bepaald op basis van de laatste meting).

18. Congestief hartfalen (graad III en IV volgens de New York Heart Association [NYHA] classificatie).

Renaal:

19. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² bij het screeningsbezoek.

Lever/alvleesklier/gastro-intestinaal

20. Voorgeschiedenis of bewijs van acute of chronische pancreatitis.

21. Voorgeschiedenis van gewichtsverliesoperatie.

22. Voorgeschiedenis van huidige infectieuze leverschade waaronder het hepatitis B- of hepatitis C-virus. Patiënten met geïsoleerde, positieve anti-hepatitis B oppervlakte-antilichamen mogen worden opgenomen.

23. Aspartaat-aminotransferase (AST), alanine-aminotransferase (ALT) of alkaline fosfatase 3 x hoger dan bovengrens van normaal (ULN) bij screening.

24. Bilirubine 2 x hoger ULN bij screening.

25. Nuchtere triglyceridenwaarden ≥ 500 mg/dl bij screening
26. Voorgeschiedenis van maligniteit (exclusief basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid) in de afgelopen 5 jaar; patiënten die al 5 jaar ziektevrij zijn kunnen worden ingesloten.
27. Voorgeschiedenis of bewijs van verzwakt immuunsysteem, waaronder maar niet beperkt tot personen die een orgaantransplantatie hebben ondergaan of die bekend positief zijn voor het menselijke immunodeficiëntievirus;
28. Er is behandeling nodig met immuunonderdrukkende middelen. Lage dosis methotrexaat ($\leq 7,5$ mg/week) voor de behandeling van reumatoïde artritis is toegestaan.; Overige medische voorwaarden
29. Donatie van één bloedeenheden (500 ml) of meer; significant bloedverlies gelijk aan ten minste één bloedeenheden; of transfusie binnen acht weken voorafgaand aan screening;
30. Slechte geestelijke functie of een andere reden om aan te nemen dat de patiënt moeilijkheden zal krijgen om te voldoen aan de onderzoeksvereisten.
31. Chronische (> 10 opeenvolgende dagen) behandeling met systemische corticosteroiden binnen acht weken voorafgaand aan screening; intranasale, intra-articulaire, intra-oculaire, geïnhalerde of topische steroiden zijn toegestaan.
32. Er is behandeling nodig met geneesmiddelen voor gewichtsverlies.
33. Er is behandeling nodig met geneesmiddelen die zich direct op de gastro-intestinale motiliteit richten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	31-08-2017
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Glimperide
Generieke naam:	Glimperide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ITCA 650
Generieke naam:	exenatide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	Empagliflozin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-001165-88-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01455857
CCMO	NL60474.056.17