

Het effect van liraglutide op gewichtsbeheersing in pediatrische proefpersonen met Prader-Willi Syndroom.

Een gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, parallel groep, multi-centrum, internationaal onderzoek met een 16 weken dubbelblinde periode en een 36 weken open-label verlenging.

Gepubliceerd: 17-08-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is de vergelijking van behandeling met liraglutide ten opzichte van behandeling met placebo op gewichtsverlies in kinderen met PWS na 16 weken en ten opzichte van geen behandeling na 52 weken. De secundaire doelen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47321

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NN8022-4179 (Prader-Willi Syndroom)

Aandoening

- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen

Synoniemen aandoening

gewichtsbeheersing, Obesitas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk (industrie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gewichtsbeheersing, Liraglutide, Obesitas, Prader-Willi Syndroom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Er zijn twee primaire eindpunten in het onderzoek:

- Verandering in body mass index (BMI) standaard deviatie score (SDS) van baseline tot 16 weken
- Verandering in body mass index (BMI) standaard deviatie score (SDS) van baseline tot 52 weken

Secundaire uitkomstmaten

Ondersteunende secundaire eindpunten in het onderzoek zijn:

- Percentage proefpersonen die * 5% reductie in baseline BMI bereiken na week 16 en 52
- Percentage proefpersonen die * 10% reductie in baseline BMI bereiken na week 16 en 52

Verandering van baseline tot 16 en 52 weken in:

- BMI

- Lichaamsgewicht (kilogram en percentage)
- Hyperfagie score:
 - * totale score en
 - * score op hyperfaag gedrag, drang en ernst
- Systolisch en diastolische bloeddruk
- Glucose metabolisme

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prader-Willi syndroom (PWS) is een genetische afwijking die gekarakteriseerd wordt door spierslapte met een zwakke zuigreflex, voedingsproblemen en een geringe gewichtstoename als baby, functiestoornis van de geslachtsorganen (hypogonadisme), groeihormoon insufficiëntie waardoor ze kleiner blijven, milde tot matige intelligentie vergeleken met leeftijdsgenootjes, onverzadigde eetlust al vroeg in de kinderjaren en obesitas. Obesitas komt vaak al vroeg in de kinderjaren tot uiting en is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Het is sterk geassocieerd met meerdere comorbiditeiten, zoals problemen met het hart en de luchtwegen, type 2 diabetes mellitus, hoge bloeddruk enz.

Voedselzoekend gedrag is gebruikelijk bij patiënten met PWS. Als dit niet onder controle wordt gehouden of onbehandeld blijft kan de ongeremde eetlust leiden tot morbide obesitas. Daarom is verbetering van gewichtsbeheersing een belangrijk doel in de behandeling van PWS.

Voor de behandeling en het voorkomen van obesitas in PWS wordt gebruik gemaakt van laagcalorische en goed gebalanceerde diëten waarbij er streng toezicht is op het eten en met beperking van toegang tot eten. Dit wordt gecombineerd met strikte planning van maaltijden en lichamelijke activiteit onder toezicht. De behandeling van obesitas in PWS is moeilijk en vereist een uitgebreide multidisciplinaire aanpak met strakke structuren om de hoeveelheid eten te beperken. Bariatrisch chirurgie wordt niet aangeraden in kinderen met PWS.

De rol van farmacotherapie in PWS is onduidelijk. Geen enkel medicijn heeft een lange-termijn effect op eetlust beheersing aangetoond.

Liraglutide heeft een uniek therapeutisch potentieel voor de behandeling van obesitas vanwege de combinatie van effecten, niet alleen op lichaamsgewicht maar ook op glykemische controle en andere gewicht gerelateerde comorbiditeiten. Liraglutide reguleert eetlust door het verhogen van het gevoel

van vol zijn en verzadiging, terwijl het gevoel van honger en voedsel inname verminderd.

Op dit moment is er geen goedgekeurde farmacotherapie voor gewichtsbeheersing bij kinderen en jongvolwassenen in Europa. In de Verenigde Staten is alleen orlistat goedgekeurd door de FDA voor kinderen vanaf 12 jaar. Daarom is er een medische behoefte voor een anti-obesitas medicijn als aanvulling op leefstijlinterventies in deze patiënten populatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is de vergelijking van behandeling met liraglutide ten opzichte van behandeling met placebo op gewichtsverlies in kinderen met PWS na 16 weken en ten opzichte van geen behandeling na 52 weken.

De secundaire doelen zijn:

- Het vergelijken van de werkzaamheid van liraglutide ten opzichte van placebo op glykemische controle in obese kinderen met PWS na 16 weken en ten opzichte van geen behandeling na 52 weken.
- Om een inschatting te maken van de liraglutide steady state blootstelling in obese kinderen met PWS na 16 weken behandeling.
- Om de veiligheid van behandeling met liraglutide te vergelijken ten opzichte van placebo in obese kinderen met PWS na 16 weken en ten opzichte van geen behandeling na 52 weken.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-centrum, internationaal, gerandomiseerd, parallel groep, placebo-gecontroleerd onderzoek met een 16 weken dubbelblinde periode en een 36 weken open-label periode. Het onderzoek bestaat uit deel A en deel B. Deel A van het onderzoek wordt uitgevoerd in obese jongvolwassenen met PWS (* 12 en < 18 jaar, Tanner stage 2*5). Deel B van het onderzoek wordt uitgevoerd in obese kinderen met PWS (* 6 en * 12 jaar, Tanner stage 1). Deel A en deel B van het onderzoek zullen elkaar opvolgen. Nadat de proefpersonen in deel A de 16 weken, dubbelblinde periode hebben afgerond zal een onafhankelijke, externe Data Monitoring Commissie (DMC) de farmacokinetiek en veiligheidsdata van deel A beoordelen. Gebaseerd op de resultaten van de safety en PK data van de NN8022-4181 studie en deel A van de NN8022-4179, is de aanbeveling voor deel B een startdosering met liraglutide/placebo afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Proefpersonen worden 2:1 gerandomiseerd op liraglutide of liraglutide placebo. Deel A heeft 4 strata omdat de proefpersonen worden gestratificeerd volgens Tanner stage 2*3 en 4*5 en door de aan- of afwezigheid van dysglykemie. Deel B includeert alleen proefpersonen met Tanner 1 ontwikkeling en heeft daarom maar 2 strata (aan- of afwezigheid van dysglykemie).

Dysglykemie is gedefinieerd als pre-diabetes met een nuchtere plasma glucose van * 5.6 * 6.9 mmol/L en/of een HbA1c van 5.7 * 6.4 % (beide inclusief).

Tenminste 30% van de proefpersonen komen uit gebieden met vergelijkbare leefstijl en voeding vergeleken met dat in de Europese Unie. Alle proefpersonen en/of hun wettelijke vertegenwoordiger krijgen training voor gewichtsverlies en worden een gestructureerd programma aangeboden met dieet en lichaamsbeweging. Placebo injecties zullen worden gestopt in week 16, aan het einde van de dubbelblinde periode. Patiënten die met groeihormoon worden behandeld mogen meedoen aan het onderzoek maar mogen niet stoppen met groeihormoon behandeling tijdens het onderzoek (dosis aanpassing is wel toegestaan).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Liraglutide of liraglutide placebo wordt toegediend middels een eenmaaldaagse subcutane injectie in de buik, dij of bovenarm. Gedurende de 16 weken dubbelblinde periode spuiten de patiënten die op placebo gerandomiseerd zijn een volume dat gelijk is aan de bijbehorende liraglutide dosis. Injecties kunnen op elk tijdstip van de dag worden toegediend, onafhankelijk van maaltijden. Het wordt wel aangeraden om het tijdstip van injectie zoveel mogelijk gelijk te houden tijdens het onderzoek. Aan het einde van de dubbelblinde periode zullen de patiënten die op placebo staan stoppen met injecteren zodra de onderzoeker en de proefpersoon gedeblindeerd zijn. Tijdens de 36 weken open label periode gaan de patiënten die op liraglutide gerandomiseerd waren door met het injecteren van liraglutide. De maximale duur van behandeling van een proefpersoon, van de eerste tot de laatste toediening zal 52 weken zijn en de maximale dosis zal 3.0 mg/dag zijn voor deel A en 2.4 of 3.0 mg/dag voor deel B. In deel A en in deel B voor kinderen met een lichaamsgewicht > 45 kg, wordt de behandeling gestart met 0.6 mg per dag gedurende 1 week en dit zal wekelijks in stappen van 0.6 mg worden opgehoogd tot de maximaal getolereerde dosis (MTD) (beoordeeld door de onderzoeker) of een dosis van 3.0 mg liraglutide/placebo wordt bereikt. Voor kinderen met een lichaamsgewicht < 45 kg in deel B, wordt de behandeling gestart met liraglutide/placebo 0.3 mg per dag gedurende 1 week. Dit wordt verhoogd tot 0.6 mg na de eerste week en vervolgens wordt de dosis elke week in stappen van 0.6 mg verhoogd totdat de MTD of de dosis van 2.4 mg liraglutide/placebo is bereikt. De onderzoekmedicatie zal alleen worden geëscaleerd als de huidige dosis wordt getolereerd. Als een proefpersoon problemen heeft met het tolereren van een hogere dosis dan is het mogelijk om de dosis te verlagen naar de voorgaande dosis. Als een dosis minder goed wordt getolereerd dan kan de proefpersoon maximaal 2 weken op die dosis blijven voordat de dosis weer verhoogd dient te worden. Deze verlenging van 1 week is toegestaan bij elke dosis waardoor de dosisescalatie maximaal 8 weken gaat duren. Het is het oordeel van de onderzoeker die bepaald of een proefpersoon zijn/haar MTD heeft bereikt.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek bestaat uit 20 bezoeken in 54 weken waarvan 10 tijdens de screening en dubbelblinde periode, 9 tijdens de open-label periode gevolgd door een follow-up bezoek na 2 weken.

Bij 5 bezoeken zal er een lichamelijk onderzoek worden gedaan.

Tijdens het onderzoek dient een dagboekje bijgehouden te worden. Het dagboekje bestaat uit een dosis deel, een hypoglykemie deel en een

ongesteldheidskalender. Deze dient te worden ingevuld door de patiënt of zijn/haar ouders/wettelijk vertegenwoordiger.

Bij 3 bezoeken worden vragenlijsten/interview afgenomen (hyperfagie, PHQ-9 en C-SSRS; PHQ en C-SSRS alleen in deel A).

Omdat liraglutide een bloedsuikerverlagend middel is (bloedsuiker afhankelijk) worden de patiënten geïnstrueerd in het gebruik van een bloedsuikermeter. Deze wordt aan hen verschaft.

Net als alle medicijnen kunnen er bijwerkingen optreden (gastro-intestinale bijwerkingen, pancreatitis, uitdroging en verminderde nierfunctie, galstenen, injectieplaats reacties, allergische reacties, hypoglykemie, toegenomen hartslag frequentie, duizeligheid, verminderde eetlust verandering in smaak en zwak voelen of moeheid). Deze worden uitgebreid beschreven in de patiënteninformatie.

Er kan ook wat ongemak optreden door frequentere bloedafnames tijdens het onderzoek. Bij 12 bezoeken wordt bloed afgenomen (totaal ongeveer 150 ml). Bloedafnames kunnen blauwe plekken of infectie veroorzaken maar het risico tijdens het onderzoek is niet hoger dan bij normale bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 18
Alphen a/d Rijn 2408 AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 18
Alphen a/d Rijn 2408 AV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Getekende toestemmingsverklaring
- Bevestigde PWS diagnose PWS (door genetische test)
- Man of vrouw in de leeftijd van :
Deel A: * 12 en < 18 jaar
Deel B: * 6 en < 12 jaar
- Tanner stage 2*5 puberteitsontwikkeling voor deel A en Tanner stage 1 voor deel B
- BMI van * 30 kg/m² voor volwassenen bij internationale cut-off points en * de 95ste percentiel voor leeftijd en geslacht (voor diagnose obesitas)
- Stabiel lichaamsgewicht gedurende de 90 dagen voorafgaand aan screening (< 10 kg zelf gerapporteerde gewichtsverandering)
- Er moet getest zijn om bijnier insufficiëntie te beoordelen en dit moet gedocumenteerd zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Type 1 diabetes mellitus (T1DM)
- Type 2 diabetes mellitus (T2DM)
- Calcitonine * 50 ng/L
- Geen verandering in het groeihormoon (GH) behandelplan van randomisatie tot het einde van het open-label onderzoek (patiënten op GH blijven op GH, patiënten die niet op GH staan krijgen het niet. Aanpassingen in GH dosis is toegestaan)
- Familiaire of persoonlijke medische geschiedenis van Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN2) of Medullary Thyroids Carcinoma (MTC)
- Een medische geschiedenis waarin pancreatitis voorkomt (acuut of chronisch)
- Behandeling met medicatie die wordt voorgeschreven voor gewichtsverlies in de 90 dagen voor screening (bijv. orlistat, zonisamide, topiramate/fentermine, lorcaserin, fentermine, bupropion/naltrexone, liraglutide, metformine)
- Onbehandelde bijnierinsufficiëntie

- Medische geschiedenis met suggestie van, of significant risico op gastroparese (bijvoorbeeld duidelijke zwelling van de onderbuik na het eten, geschiedenis van overgeven, ernstige obstipatie), beoordeeld door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-06-2016
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Saxenda
Generieke naam:	Liraglutide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 09-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-004415-37-NL
CCMO	NL54145.078.15
Ander register	U1111-1162-7884