

EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, PARELLELGROEP ONDERZOEK NAAR CARDIOVASCULAIRE EINDPUNTEN NA BEHANDELING MET ERTUGLIFLOZIN (MK8835/PF-04971729) IN PROEFPERSONEN MET TYPE 2 DIABETES MELLITUS EN VASTGESTELDE VASCULAIRE AANDOENING

Gepubliceerd: 23-10-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Doelstelling: Het aantonen van de non-inferioriteit van ertugliflozin, vergeleken met een vergelijkingsgroep zonder ertugliflozin, in de tijd tot het eerste optreden van één van de factoren van het samengestelde eindpunt van cardiovasculair...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47681

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK-8835/PF-04971729

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus Type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculair Eindpunt, Diabetes Mellitus Type 2, Ertugliflozin

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair eindpunt

• Het primaire cardiovasculaire eindpunt is de tijd tot eerste optreden van één van de factoren van het samengestelde eindpunt van:

- Cardiovasculair overlijden;
- Niet-fataal myocardinfarct;
- Niet-fatale beroerte.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- De tijd tot eerste optreden van één van de factoren van het samengestelde

eindpunt van:

- Cardiovasculair overlijden;
- Niet-fataal myocardinfarct;
- Niet-fatale beroerte;
- Ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris.
- De tijd tot eerste optreden van:
- Fataal of niet-fataal myocardinfarct;
- Fatale of niet-fatale beroerte;
- Ziekenhuisopname voor een primaire diagnose van hartfalen;
- Individuele factoren van MACE-plus (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris).
- Alle MACE-plus bijwerkingen (d.w.z. niet gecensureerd op het moment van het

eerste voorval).

- Overlijden door alle oorzaken.

Secundaire niet-cardiovasculaire voorvallen, (protocol-specifieke)

doelstellingen en eindpunten, evenals de primaire en secundaire doelstellingen, hypothesen en eindpunten voor de glykemische subonderzoeken voor insuline * metformine en de SU-monotherapie, zijn beschreven in de hoofdtekst van het protocol in de gedeelten 2.2, 2.3, 2.4, 2.6, 2.7 en 2.8.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond en rationale:

Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) is een krachtige remmer van natriumglucose-cotransporter 2 (Sodium-Glucose Linked Transporter, SGLT2) en bezit een hogere selectiviteit over glucosetransport via natriumglucose-cotransporter 1 (SGLT) en diverse andere glucosetransporters (GLUT1-4). Ertugliflozin remt de renale reabsorptie van glucose wat resulteert in glucose-uitscheiding via de urine en een verlaging van plasmaglucose en HbA1c bij proefpersonen met diabetes mellitus type 2 (Diabetes mellitus type 2, T2DM). Ertugliflozin wordt ontwikkeld als een toegevoegde behandeling naast een dieet en lichaamsbeweging om de glykemische controle van patiënten met T2DM te verbeteren.

Personen met T2DM hebben 2 tot 4 keer meer kans om te overlijden aan hart- en vaatziekten dan volwassenen zonder diabetes¹, en ongeveer tweederde van de sterfgevallen bij mensen met diabetes wordt veroorzaakt door coronaire hartziekten en beroerte². Gezien de aanzienlijke cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van T2DM is het uiterst belangrijk om een goed begrip te hebben van de cardiale veiligheid van een nieuw middel voor T2DM. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft haar goedkeuringsproces en richtlijnen voor alle nieuwe antidiabetische behandelingen herzien, en eist dat er aanvaardbare niveaus van cardiovasculaire veiligheid kunnen worden aangetoond op het moment van de nieuwe registratie van het geneesmiddel (New Drug Application, NDA) en de goedkeuring daarna (post-approval).³ Het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) heeft ook haar richtlijnen herzien, en eist dat sponsors van nieuwe diabetesmiddelen kunnen aantonen dat een nieuwe

4 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, PARELLEL-GROEP ONDERZOEK ...

2-05-2025

hulpstof het risico op macrovasculaire complicaties niet vergroot op het moment van de aanvraag voor toestemming voor het op de markt brengen (Marketing Authorization Application, MAA).⁴ Zowel de FDA als de EMA adviseren dat bij een beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid proefpersonen worden betrokken met T2DM en een verhoogd cardiovasculair risico.

Dit onderzoek zal bijdragen aan een programmabrede meta-analyse van cardiovasculaire eindpunten die zich voordoen in Fase 2 en Fase 3 van het ontwikkelingsprogramma van ertugliflozin. Deze meta-analyse is bedoeld om de cardiovasculaire veiligheid van ertugliflozin te beoordelen, om de reglementaire indiening van ertugliflozin te ondersteunen. De primaire en secundaire doelstellingen voor de programmabrede cardiovasculaire meta-analyse worden hieronder vermeld.

Bovendien omvat dit onderzoek een vooraf gedefinieerd glykemisch subonderzoek bij proefpersonen die een achtergrondbehandeling met insuline * metformine ontvangen, en een ander vooraf gedefinieerd subonderzoek bij proefpersonen die een achtergrondmonotherapie met sulfonyleureum (SU) ontvangen. De details over de doelstellingen en de eindpunten voor deze subonderzoeken zijn beschreven in de hoofdtekst van het protocol in de gedeelten 2.3, 2.4, 2.7 en 2.8.

Doel van het onderzoek

Doelstelling:

Het aantonen van de non-inferioriteit van ertugliflozin, vergeleken met een vergelijkingsgroep zonder ertugliflozin, in de tijd tot het eerste optreden van één van de factoren van het samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Dit onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, gebeurtenisgestuurd (event-driven) onderzoek in meerdere centra dat bestaat uit een cardiovasculair hoofdonderzoek en twee glykemische subonderzoeken (zie details hieronder) en is opgezet om bij te dragen aan het totale aantal cardiovasculaire eindpunten van Fase 2 en Fase 3 van het ontwikkelingsprogramma van ertugliflozin. De cardiovasculaire eindpunten zullen worden opgenomen in een programmabrede meta-analyse om de cardiovasculaire veiligheid van ertugliflozin te beoordelen in vergelijking met een vergelijkingsgroep zonder ertugliflozin. Behalve voor de effecten op de cardiovasculaire eindpunten is het onderzoek ook bedoeld om de veiligheid en verdraagbaarheid van ertugliflozin te beoordelen en de effecten ervan op controlemetingen van glykemie, bloeddruk, lichaamsgewicht, nierfunctie en albuminurie. Zoals

hierboven werd vermeld, omvat dit onderzoek ook een vooraf gedefinieerd glykemisch subonderzoek bij proefpersonen die een achtergrondbehandeling met insuline * metformine ontvangen, en een ander vooraf gedefinieerd glykemisch subonderzoek bij proefpersonen die een achtergrond-monotherapie met SU ontvangen (meer details over de deelonderzoeken worden gegeven in de gedeelten 3.2 en 3.3). Er zullen ongeveer 3900 proefpersonen worden ingeschreven, en de randomisatieverhouding zal 1:1:1 zijn voor 5 mg ertugliflozin eenmaal daags, 15 mg ertugliflozin eenmaal daags of placebo.

Dit onderzoek zal als volgt bijdragen aan de programmabrede meta-analyse van cardiovasculaire eindpunten die zich voordoen in Fase 2 en Fase 3 van het ontwikkelingsprogramma van ertugliflozin.

Ten eerste, op het moment van de NDA-indiening worden de cardiovasculaire eindpunten van dit onderzoek gecombineerd met de cardiovasculaire eindpunten van de rest van Fase 2 en 3 van het ontwikkelingsprogramma om een meta-analyse mogelijk te maken om de cardiovasculaire veiligheid van ertugliflozin te ondersteunen. Het eindpunt voor de meta-analyse zal zijn: de tijd tot het eerste optreden van één van de factoren van het samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. Dit eindpunt wordt ook aangeduid als MACE-plus. Het doel van deze meta-analyse zal zijn om een risicoverhouding van 1,8 uit te sluiten (een toename van 80% van het risico op MACE-plus ten opzichte van een vergelijkingsgroep zonder ertugliflozin).

Ten tweede, indien van toepassing, kan het onderzoek worden voortgezet in de post-goedkeuringsperiode om een risicoverhouding van 1,3 uit te sluiten (een toename van 30% van het risico op MACE ten opzichte van een vergelijkingsgroep zonder ertugliflozin) via meta-analyse voor het primaire eindpunt van: de tijd tot het eerste optreden van één van de factoren van het samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Dit eindpunt wordt ook aangeduid als MACE.

Als op het einde van het onderzoek niet-inferioriteit wordt vastgesteld voor het primaire eindpunt van MACE bij een marge van 1,3 van het ontwikkelingsprogramma van ertugliflozin, kan er een test worden uitgevoerd naar superioriteit op dit eindpunt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 voor toevoeging van 5 mg ertugliflozin, 15 mg ertugliflozin of een gelijkende placebo eenmaal daags aan hun achtergrondbehandeling. De randomisatie zal per subonderzoek en per geografische regio (binnen het subonderzoek) gestratificeerd worden. De stratificatiefactor voor het subonderzoek zal vier niveaus omhelzen: proefpersonen die het subonderzoek voor insuline > metformine starten met een achtergrondbehandeling van alleen insuline, proefpersonen die het subonderzoek voor insuline > metformine starten met een

achtergrondbehandeling van insuline plus metformine, proefpersonen die het deelonderzoek voor de SU-monotherapie starten, en proefpersonen die wel het cardiovasculaire hoofdonderzoek maar geen subonderzoek starten.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn verschillende SGLT2-remmers in klinische ontwikkeling, en vanaf augustus 2013 is er een SGLT2-remmer goedgekeurd in de VS (canagliflozin) en een andere in de Europese Unie (dapagliflozin). Op basis van de beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken met dapagliflozin en canagliflozin, zijn er verschillende mogelijke risico's van SGLT2-remming geïdentificeerd. In klinische onderzoeken is het percentage van genitale schimmelinfecties bij mannen en vrouwen constant hoger geweest bij proefpersonen die SGLT2-remmers ontvingen, in vergelijking met placebo of andere diabetesmedicijnen. Daarom kan het verhoogde risico op genitale schimmelinfecties worden beschouwd als een klassebijwerking van SGLT2-remmers. Glucosurie kan mogelijk leiden tot een verhoogd risico op urineweginfectie (Urinary Tract Infection, UTI). In sommige klinische onderzoeken met SGLT2-remmers was het gerapporteerde percentage van UTI's iets hoger bij patiënten die behandeld werden met een SGLT2-remmer, in vergelijking met patiënten die placebo kregen.

SGLT2-remming kan leiden tot een toename van uitscheiding van glucose en natrium in de urine, een diuretisch effect hebben en een lichte daling van de bloeddruk veroorzaken. In klinische onderzoeken met andere SGLT2-remmers leidde dit diuretische effect tot een iets hogere frequentie van bijwerkingen zoals pollakiurie, dorst en polyurie, maar deze bijwerkingen waren meestal van milde ernst en leidden meestal niet tot stopzetting van de behandeling. Toch kunnen bepaalde populaties proefpersonen een risico lopen op hypovolemie-gerelateerde bijwerkingen van dit mechanisme. Omdat SGLT2-remming kan leiden tot volumedepletie, bestaat er risico op mogelijke schadelijke effecten op de nier. In klinische onderzoeken met andere SGLT2-remmers werden vroege dalingen in de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) waargenomen, hoewel er tijdens de behandeling en na stopzetting ervan een terugkeer naar het uitgangsniveau werd waargenomen. Er wordt verondersteld dat deze vroege eGFR-daling gerelateerd is aan dehydratie en niet wordt veroorzaakt door het vorderen van een nierinsufficiëntie. Het patroon van de eGFR-daling leek echter verschillend te zijn bij proefpersonen met verschillende gradaties van de nierfunctie bij de baseline, met een grotere voortzetting van de eGFR-daling bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie. Bij proefpersonen met matige nierinsufficiëntie werden er bovendien iets vaker niergerelateerde bijwerkingen gemeld bij patiënten die SGLT2-remmers namen, dan in de controlegroep.

In dit onderzoek zal er routinematig toezicht worden uitgevoerd betreffende de veiligheid van deze bijwerkingen.

De veiligheid van ertugliflozin is beoordeeld in het klinisch

ontwikkelingsprogramma bij gezonde proefpersonen en bij proefpersonen met T2DM. Vanaf augustus 2013 zijn er in totaal 479 proefpersonen blootgesteld aan ertugliflozin in zes voltooide Fase 1- en twee voltooide Fase 2-onderzoeken. De orale doses van ertugliflozin van max. 300 mg (een enkele dosis), 100 mg eenmaal daags (tot 14 dagen) en 25 mg eenmaal daags (tot 12 weken) werden goed verdragen met een veiligheidsprofiel dat verdere ontwikkeling ondersteunt.

Met ingang van augustus 2013 zijn er geen proefpersonen overleden, en er werd een totaal van 11 ernstige bijwerkingen (Serious Adverse Events, SAE) bij 9 proefpersonen gemeld. Gedurende het gehele programma werden in totaal 10 patiënten (1,5%) wegens bijwerkingen (Adverse Events, AE) uit het onderzoek teruggetrokken. De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld in verband met het gebruik van ertugliflozin in Fase 1-onderzoeken zijn hoofdpijn, obstipatie, diarree en misselijkheid. In de twee Fase 2-onderzoeken werden infecties van de bovenste luchtwegen, urinewegen en genitale schimmelinfecties, diarree, gewrichtspijn en hoofdpijn het vaakst gemeld. De incidentie van deze bijwerkingen was echter laag. Voor alle doses ertugliflozin gecombineerd werd urineweginfectie gemeld met een frequentie van 3,3%, versus 5,4% voor placebo. Er werd opgemerkt dat de frequentie van genitale schimmelinfectie numeriek hoger is bij mannen en vrouwen die een behandeling met ertugliflozin ontvangen, in vergelijking met placebo, en momenteel is deze bijwerking de enige bijwerking die beschouwd wordt als een geneesmiddelbijwerking (Adverse Drug Reaction, ADR) voor ertugliflozin. Over het geheel genomen was er geen duidelijke dosisgerelateerde toename in de frequentie van bijwerkingen bij hogere doseringen van ertugliflozin.

In het Fase 2-onderzoek B1521004 werd een mild diuretisch effect waargenomen met ertugliflozin (d.w.z. een toename van het 24-uurs urinevolume); er was echter een gebrek aan een dosisgerelateerde respons over de geëvalueerde doses ertugliflozin, en bij de dosis van 25 mg werd een numeriek lagere verandering waargenomen in urinevolume ten opzichte van baseline, vergeleken met de dosis van 5 mg. Dit diuretische effect van ertugliflozin kan leiden tot volumedepletie en gerelateerde bijwerkingen zoals hypotensie of duizeligheid, en deze bijwerkingen zullen in de Fase 3-onderzoeken worden gevolgd.

In het Fase 2-onderzoek zijn er in week 12, ten opzichte van baseline, kleine stijgingen waargenomen in hemoglobine, hematocriet en bloed-ureum-stikstof (Blood Urea Nitrogen, BUN) die hemoconcentratie suggereren, maar geen verandering in serumcreatinine. Gezien de kleine omvang van de toename van BUN en hemoglobine/hematocriet, zullen deze veranderingen waarschijnlijk geen klinische gevolgen hebben. Er werden kleine verhogingen waargenomen van serumfosfaat en -magnesium, hoewel binnen het laboratoriumreferentiebereik, en een toename van intact parathyroïd hormoon (iPTH) na een 12 weken durende dosering van ertugliflozin. Er was een lichte aanwijzing voor veranderingen in markers van botresorptie, maar er bleek geen duidelijk dosisafhankelijk effect te zijn bij een toenemende dosis ertugliflozin. Over het algemeen blijft de klinische relevantie van deze bevindingen onduidelijk. Het effect van

ertugliflozin op de botmineraaldichtheid zal echter worden beoordeeld in een Fase 3-onderzoek en alle klinische fractures zullen gedurende het Fase 3-programma door een onafhankelijke commissie worden bekeken.

In het klinische programma zijn er tot dusver geen klinisch significante veranderingen waargenomen ten opzichte van de baseline in serum-aminotransferasen (ALAT en ASAT) en alkalische fosfatase.

Gegevens uit een klinisch Fase 3-onderzoek van een andere SGLT2-remmer, dapagliflozin, onthulden een numerieke onevenwichtigheid in de frequenties van borst- en blaaskanker bij met dapagliflozin behandelde proefpersonen, in vergelijking met de controlegroep.¹¹ Het causale verband met dapagliflozin voor deze bevinding is onzeker, gezien het kleine aantal gebeurtenissen, de verwarrende klinische factoren en het ontbreken van bevindingen over genotoxiciteit of carcinogeniciteit bij knaagdieren met dapagliflozin. Met een andere SGLT2-remmer, canagliflozin, werd er geen kankeronbalans, waaronder borst- of blaaskanker, waargenomen.

Samengevat, ertugliflozin behoort tot een nieuwe klasse van geneesmiddelen met een nieuw werkingsmechanisme dat onafhankelijk is van de beta-celfunctie en de insulinesecretie. Dit suggereert dat ertugliflozin geschikt kan zijn voor personen met verschillende duurtijden van T2DM, met inbegrip van die met een lange voortdurende T2DM met zeer weinig insulinesecretie. De glucosurie met bijbehorende diurese, gegenereerd door ertugliflozin, kan extra voordelen met zich meebrengen, zoals gewichtsverlies en verlaging van de bloeddruk. Het is nog onduidelijk of de veranderingen in lichaamsgewicht en bloeddruk klinisch betekenisvolle effecten zullen hebben. Ertugliflozin kan genitale schimmelinfecties veroorzaken en er is bij sommige onderzoeken met SGLT2-remmers een lichte stijging van urineweginfecties waargenomen. Ertugliflozin kan door het osmotisch diuretisch effect worden geassocieerd met aan hypovolemie gerelateerde bijwerkingen.

Volledige informatie over deze hulpstof kunt u vinden in het referentiedocument voor veiligheid (Single Reference Safety Document, SRSD), dat voor dit onderzoek de brochure van de onderzoeker (Investigator's Brochure) voor ertugliflozin is (PF-04971729).

De Amerikaanse FDA heeft gewaarschuwd dat er gevallen van een zeldzame maar van ernstige infectie van de genitaliën en de omgeving rond de genitaliën (genaamd necrotiserende fasciitis van het perineum) gemeld zijn bij geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel op dezelfde manier verlagen als ertugliflozine. Necrotiserende fasciitis van het perineum kan leiden tot ziekenhuisopname en kan meerdere operaties noodzakelijk maken. Zoek onmiddellijk medische hulp als u koorts hebt, u zich zeer zwak, vermoeid of onprettig voelt en u gevoeligheid, zwelling of roodheid van de huid tussen en rondom uw anus en genitaliën ontwikkelt.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Linkstrasse 10
Berlin D1-785
DE

Wetenschappelijk

Pfizer

Linkstrasse 10
Berlin D1-785
DE

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. De proefpersonen moeten op het moment van het initiële screeningbezoek (B1) **40 jaar oud en gediagnosticeerd met T2DM zijn, overeenkomstig de richtlijnen van de American Diabetes Association (ADA).13;2. Bij het screeningbezoek een HbA1c-waarde (B1) van 7,0-10,5% (53-91 mmol/mol) hebben op stabiele toegestane AHA(s) of op geen voorgeschiedenis van AHA gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan het screeningbezoek (B1).;3. Een BMI (Body Mass Index) hebben van **18,0 kg/m².;4. De proefpersonen moeten een bewezen voorgeschiedenis van atherosclerose hebben waarbij

het coronaire, cerebrale of perifere vasculaire systeem als volgt waren betrokken (moet ten minste een van de volgende a-d hebben):;a. Coronaire hartziekte, zoals aangegeven door een voorgeschiedenis van vermeend spontaan myocardinfarct (ziekenhuisopname met definitieve diagnose van myocardinfarct, behalve periprocedureel of bepaald secundair myocardinfarct [bijv. door diepe anemie of hypertensieve noodsituatie, troponine toename bij sepsis] waarbij de meest recente gebeurtenis ten minste 3 maanden (90 dagen) voorafgaand aan het screeningbezoek (B1) heeft plaatsgevonden; OF;b. Coronaire hartziekte, zoals aangegeven door een voorgeschiedenis van coronaire revascularisatie door middel van ofwel een percutane coronaire interventie (PCI) ten minste 3 maanden (90 dagen) voorafgaand aan het screeningbezoek (B1) of een coronaire bypassoperatie (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) ten minste 3 maanden (90 dagen) voorafgaand aan het screeningbezoek (B1); OF;c. Ischemische (vermoedelijk trombotische) cerebrovasculaire ziekte, zoals aangegeven door een voorgeschiedenis van ischemische beroerte (ziekenhuisopname met een definitieve diagnose van niet-hemorragische beroerte [omvat de voltooiing van een standaardevaluatie in een zorginstelling voor acute beroerte of beroertekliniek zonder ziekenhuisopname]) waarvan de meest recente gebeurtenis zich tenminste 3 maanden (90 dagen) voorafgaand aan het screeningbezoek (B1) voordeed, of een voorgeschiedenis van carotis revascularisatie tenminste 3 maanden (90 dagen) voorafgaand aan het screeningbezoek (B1); OF;d. Perifere arteriële aandoening, zoals aangegeven door:;1. Angiografisch gedocumenteerde perifere vasculaire aandoeningen, of;2. Enkel-arm-index (Ankel Brachial Index, ABI) in rust van < 0,85 (gemeten door een gecertificeerd vaatdiagnostisch laboratorium) plus symptomen van claudicatie; of;3. Amputatie, perifere bypass of perifere angioplastiek van de ledematen secundair aan ischemie, die zich tenminste 3 maanden (90 dagen) vóór het screeningbezoek (B1) voordeed.;5. De proefpersonen moeten aan één van de volgende criteria (a, b of c) voldoen:;a. Een man zijn;;b. Een onvruchtbare vrouw zijn, gedefinieerd als volgt (zie gedeelte 4.4.4.1 en gedeelte 4.4.4.2 voor verwijzing naar 'vruchtbare leeftijd');;1. Postmenopauzaal zijn: gedefinieerd als ten minste 12 maanden geen menstruatie bij vrouwen ≥ 45 jaar, of;2. Een hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan of bilaterale afbinding van de eileiders of occlusie, minimaal 6 weken voorafgaand aan het screeningbezoek (B1).;c. Een vruchtbare vrouw zijn en:;1. Stemt in met onthouding van heteroseksuele activiteit (indien deze vorm van anticonceptie door de lokale regelgevende instanties en ethische toetsingscommissies wordt geaccepteerd als de enige methode van anticonceptie); of;2. Stemt ermee in (of hun partner stemt ermee in) om verantwoorde anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen, terwijl de proefpersoon het onderzoeksproduct ontvangt en gedurende 14 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. Er dienen twee anticonceptiemethoden te worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen. Aanvaardbare combinaties daarvan omvatten:;• Gebruik van één van de volgende dubbelebarrièremethoden: pessarium met zaaddodend middel en een condoom, cervixkapje en een condoom, of een anticonceptiespons en een condoom;;• Het gebruik van hormonale anticonceptie (elk geregistreerd en op de markt gebracht anticonceptiemiddel dat een oestrogeen en/of een progestationeel middel bevat [waaronder orale, subcutane, intra-uteriene en intramusculaire stoffen, en huidpleister]) samen met één van de volgende: pessarium met zaaddodend middel, cervixkapje, anticonceptiespons, condoom, vasectomie, of spiraaltje;;• Het gebruik van een spiraaltje met één van de volgende: condoom, pessarium met zaaddodend middel, anticonceptispons, vasectomie, of hormonale anticonceptie (zie hierboven);;• Vasectomie met één van de volgende: pessarium met zaaddodend middel, cervixkapje, anticonceptiespons, condoom, spiraaltje of hormonale anticonceptie (zie

hierboven).;6. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier dat aantoont dat de proefpersoon (of een wettelijke vertegenwoordiger) informatie heeft ontvangen over alle pertinente aspecten van het onderzoek. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon kan echter deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te hoeven nemen aan het toekomstige biomedische onderzoek.;7. Naar de mening van de onderzoeker dienen de proefpersonen bereid en in staat te zijn om de afspraken voor de geplande bezoeken na te komen, en om het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te volgen, ongeacht of ze al dan niet het onderzoeksproduct voor de duur van het onderzoek ontvangen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die eerder in dit onderzoek gerandomiseerd zijn.;2. Proefpersonen die een cardiovasculair voorval ervaren (bijv. myocardinfarct of beroerte) of die coronaire angioplastiek of een perifere interventieprocedure hebben ondergaan tussen het screeningbezoek (B1) en de randomisatie.;3. Proefpersonen die binnen 3 maanden (90 dagen) vóór het screeningbezoek (B1) cardiovasculaire chirurgie hebben ondergaan (bijv. hartklepchirurgie).;4. Proefpersonen met eender welke geplande coronaire revascularisatie, perifere interventieprocedure of andere cardiovasculaire chirurgie.;5. Proefpersonen met hartfalen van klasse III of IV volgens de New York Heart Association (NYHA) op het moment van het screeningbezoek (B1).;6. Gemiddelde waarde voor drievoudige screening van de systolische bloeddruk (zittend) > 160 mm Hg en/of diastolische bloeddruk > 90 mm Hg na tenminste 5 minuten gezeten rust op het screeningsbezoek (B1), indien noodzakelijk geacht bevestigd via 1 drievoudige herhaling op het screeningbezoek (B1). Voor patiënten met een gemiddelde drievoudige waarde van de systolische bloeddruk (zittend) > 160 mm Hg en/of diastolische bloeddruk > 90 mm Hg na tenminste 5 minuten gezeten rust op het screeningbezoek (B1), mag de onderzoeker of de behandelende arts de achtergrondmedicatie voor de bloeddruk aanpassen voor een verlaging van de bloeddruk, opdat de proefpersoon opnieuw kan worden geëvalueerd voor inschrijving.;7. De proefpersoon heeft een klinisch significante afwijking in het ecg bij het screeningbezoek (B1) die verder diagnostisch onderzoek of een interventie vereist (bijv. een nieuwe, klinisch significante aritmie of geleidingsstoornissen).;8. Voorgeschiedenis van diabetes mellitus type 1 of een voorgeschiedenis van ketoacidose.;9. Voorgeschiedenis van andere specifieke vormen van diabetes (bijv. genetische syndromen, secundaire alvleesklierdiabetes, diabetes als gevolg van endocrinopathieën, drugs- of chemisch-geïnduceerd, en post-organtransplantatie).;10. De proefpersoon heeft actieve, obstructieve uropathie of een verblijfskatheter.;11. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van maligniteit ≤ 5 jaar voorafgaand aan de ondertekening van de geïnformeerde toestemming, behalve van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom of in situ baarmoederhalskanker.;Opmerking (1) Een proefpersoon met een voorgeschiedenis van maligniteit > 5 jaar voorafgaand aan de ondertekening van de geïnformeerde toestemming mag geen sporen van blijvende of terugkerende ziekte vertonen.;Opmerking (2) Een proefpersoon met een voorgeschiedenis van melanoom, leukemie, lymfoom of

niercelcarcinoom wordt uitgesloten.;12. De proefpersoon gebruikt routinematig > 2 alcoholische dranken per dag of > 14 alcoholische dranken per week, of neemt deel aan drinkpartijen.;Opmerking (1): Eén eenheid alcoholische drank is gedefinieerd als 150 ml wijn, 350 ml bier, of 50 ml sterke drank met 40% alcohol.;Opmerking (2): Een drinkpartij wordt gedefinieerd als het drinken van 5 of meer alcoholische dranken (mannen) of 4 of meer alcoholische dranken (vrouwen) in ongeveer 2 uur.;13. Elke klinisch significante toestand van malabsorptie.;14. Proefpersonen met een bekende overgevoeligheid of intolerantie voor een SGLT2-remmer.;15. Screening nuchtere plasma of vingerprik glucose > 270 mg/dl (15 mmol/l), bevestigd door een enkele herhaling na advies over lichamelijke oefening en voeding.;16. Voorgeschiedenis van één of meer ernstige hypoglykemische episodes binnen 6 maanden na screening (B1) of een ernstige hypoglykemische episode die zich voordoet tijdens het interval tussen het screeningbezoek (B1) en de randomisatie.;17. Nuchtere triglyceriden > 600 mg/dl (6,78 mmol/l) bij screening (B1), bevestigd door een enkele herhaling indien dat noodzakelijk wordt geacht. Voor proefpersonen met nuchtere triglyceriden > 600 mg/dl mag de onderzoeker of behandelende arts de achtergrondmedicatie(s) voor verandering van lipidewaarden aanpassen om de nuchtere triglyceriden te verlagen, zodat de proefpersoon opnieuw kan worden geëvalueerd voor inschrijving.;18. Proefpersonen die momenteel bloeddruk- of lipideveranderende medicatie nemen die niet gedurende tenminste 4 weken vóór randomisatie op een stabiele dosis zijn. Proefpersonen die een wijziging van de medicatie voor bloeddruk- en/of lipideverandering vereisen om te voldoen aan de toelatingscriteria voor de bloeddruk en/of triglyceriden, moeten gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de randomisatie op een stabiele dosis staan van die behandeling.;19. Proefpersonen die aan één van de volgende categorieën voldoen:• De proefpersoon volgt een afslankdieet en heeft geen stabiel gewicht.;• De proefpersoon neemt medicatie om gewicht te verliezen (bijv. orlistat, phentermine/topiramaat, lorcaserin) en heeft geen stabiel gewicht.;• De proefpersoon neemt andere geneesmiddelen die worden geassocieerd met gewichtsveranderingen (bijv. antipsychotische middelen) en heeft geen stabiel gewicht.;• De proefpersoon heeft bariatrische chirurgie ondergaan > 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1/screeningbezoek en heeft geen stabiel gewicht.;• De proefpersoon heeft bariatrische chirurgie ondergaan binnen 12 maanden na het screeningbezoek (bezoek 1).;Opmerking: Een stabiel lichaamsgewicht wordt gedefinieerd als een verandering in lichaamsgewicht van < 5% in de laatste 6 maanden.;20. Proefpersonen die momenteel worden behandeld voor hyperthyroïdie, proefpersonen die een schildkliervervangende behandeling krijgen en niet ten minste 6 weken voorafgaand aan het screeningbezoek (B1) op een stabiele dosis staan, en/of proefpersonen die een TSH-waarde buiten de laboratorium-referentiewaarden hebben bij het screeningbezoek (B1).;21. eGFR < 30 ml/min/1,73 m², zoals bepaald door de vergelijking met 4-variabelen voor dieetwijziging bij nierziekten (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), bevestigd via een enkele herhaling, indien dit noodzakelijk wordt geacht.;22. Mannelijke proefpersonen met een hemoglobinewaarde van < 12 g/dl (120 g/l) of vrouwelijke proefpersonen met een hemoglobinewaarde van < 11 g/dl (110 g/l).;23. AST of ALT > 2 x de normale bovengrens (Upper Limit of Normal ULN) bij het screeningbezoek (B1), of een totaal bilirubine > 1,5 x de ULN, tenzij de proefpersoon een voorgeschiedenis van het syndroom van Gilbert heeft.;24. De proefpersoon heeft een medische voorgeschiedenis van actieve leverziekte (met uitzondering van niet-alcoholische leververvetting), waaronder chronische actieve hepatitis B of C (beoordeeld door medische voorgeschiedenis), primaire biliaire cirrose of symptomatische galblaasziekte.;25. De proefpersoon gebruikt, of zal

waarschijnlijk gaan gebruiken, een behandeling voor ≥ 14 opeenvolgende dagen of herhaalde behandelingen van farmacologische doses corticosteroïden. Deze medicijnen mogen niet worden gebruikt vanaf het tijdstip van het begin van het bezoek van dag 1 (bezoek 2) tot de voltooiing van het onderzoek.;Opmerking: Geïnhaleerde, nasale en lokale corticosteroïden en fysiologische vervangingsdosisen steroïden uit de bijnier zijn toegestaan.;26. De volgende therapeutische middelen zijn gedurende de duur van het onderzoek verboden. Deze medicijnen mogen niet worden gebruikt gedurende 8 weken vóór het screeningbezoek (B1) tot de voltooiing van het onderzoek.;• Behandeling met een andere SGLT2-remmer;;• Behandeling met rosiglitazon;;• Behandeling met chloorpropamide.;27. Proefpersonen die binnen zes weken na screening (B1) bloed of bloedproducten hebben gedoneerd, of die van plan zijn om op enig moment tijdens de studie bloed of bloedproducten te doneren.;28. Proefpersonen die binnen 4 weken voorafgaand aan het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming een chirurgische ingreep hebben ondergaan of tijdens het onderzoek een grote operatie hebben gepland. Opmerking: Een proefpersoon die binnen de 4 weken voorafgaand aan het screeningbezoek (B1) een kleine ingreep heeft ondergaan en volledig is hersteld of een proefpersoon die een kleine ingreep heeft gepland, kan deelnemen. Een kleine ingreep wordt gedefinieerd als een chirurgische procedure waarbij een plaatselijke verdoving wordt gebruikt. Voor uitsluiting met betrekking tot cardiovasculaire chirurgie, zie het uitsluitingscriterium #3.;29. Proefpersonen met;;• Een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv);;• Bloeddyscrasiën of aandoeningen die hemolyse of onstabiele rode bloedcellen veroorzaken.;30. Bij de randomisatie heeft de proefpersoon een nieuwe medische aandoening ontwikkeld, onderging een verandering in de status van een gevestigde medische aandoening, ontwikkelde een laboratoriumafwijking of een afwijking in het ecg, of vereiste een nieuwe behandeling of medicatie tijdens de prerandomisatieperiode waarin werd voldaan aan alle eerder beschreven exclusiecriteria van het onderzoek, of waarbij, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon door deelname aan het onderzoek wordt blootgesteld aan risico's.;31. Andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoeningen of afwijkende laboratoriumwaarden bij het screeningbezoek (B1) die het risico van deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksproduct kunnen verhogen of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen hinderen, en die de proefpersoon volgens de onderzoeker ongeschikt maken voor deelname aan dit onderzoek.;32. Proefpersonen die eerder in een onderzoek met ertugliflozin gerandomiseerd zijn geweest.;33. Deelname aan andere onderzoeken met experimentele geneesmiddel(en) (fases 1-4) binnen 30 dagen voor het screeningbezoek (B1) en/of tijdens de deelname aan het onderzoek.;34. De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding, of is van plan om tijdens het onderzoek zwanger te worden, met inbegrip van de 14 dagen na de laatste dosis van het geblindeerde onderzoeksproduct.;35. De proefpersoon is van plan om tijdens het onderzoek hormonale therapie te ondergaan als voorbereiding voor het doneren van eicellen, met inbegrip van de 14 dagen na de laatste dosis van het geblindeerde onderzoeksproduct.;36. Proefpersonen die behoren tot het onderzoeksteam van het centrum en direct zijn betrokken bij de uitvoering van het onderzoek en hun familieleden, medewerkers van het centrum die anderszins onder toezicht staan van de onderzoeker, of proefpersonen die werknemers zijn van Pfizer/Merck, die rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken.

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:	04-09-2014
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MK-8835/PF-04971729
Generieke naam:	ertugliflozine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
15 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, PARELLEL-GROEP ONDERZOEK ...	
2-05-2025	

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2019
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	01986881
EudraCT	EUCTR2013-002518-11-NL
CCMO	NL46397.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	16-10-2019
Totaal aantal deelnemers:	7

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries