

Een fase III, internationaal, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van glepaglutide bij patiënten met het short-bowel-syndroom (SBS)

Gepubliceerd: 29-08-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

5.1 Primaire doelstelling: De werkzaamheid van glepaglutide bevestigen bij het verminderen van het volume parenterale ondersteuning (TPV) bij SBS-patiënten. 5.2 Secundaire doelstellingen: De werkzaamheid van glepaglutide op andere...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52468

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Efficacy And Safety Evaluation van Glepaglutide bij de behandeling van SBS

Aandoening

- Malabsorptieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Kortedarmsyndroom, Short-bowel-syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zealand Pharma A/S

Overige ondersteuning: Sponsor Zealand Pharma A/S.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glepaglutide, Short-bowel-syndroom, Totale Parenterale Voeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vermindering van het wekelijkse volume PS vanaf de aanvangsdag tot week 24

Secundaire uitkomstmaten

6.3.2 Voornaamste secundaire eindpunten

- Klinische respons, gedefinieerd als het bereiken van ten minste 20%

vermindering van het wekelijks volume PS vanaf de aanvangsdag tot zowel weken
20 als 24

- Vermindering van het aantal dagen met PS * 1 dag/week vanaf de aanvangsdag
tot week 24

- Vermindering van het wekelijkse volume PS vanaf de aanvangsdag tot week 12

- Vermindering in het wekelijkse volume PS van 100% (afgebouwd) in week 24

6.3.3 Secundaire werkzaamheidseindpunten

- Vermindering van ten minste 20% van het volume PS vanaf de aanvangsdag tot
zowel weken 12 als 24

- Verandering in het effect van de samenstelling van het lichaamsvocht (fluid
composite effect of FCE) vanaf de aanvangsdag tot week 24

- Vermindering van de berekende energie-inhoud van parenterale macronutriënten vanaf de aanvangsdag tot week 24
- Vermindering van het aantal dagen PS per week vanaf de aanvangsdag tot week 24
- Vermindering van ten minste 40% van het volume PS vanaf de aanvangsdag tot zowel weken 20 als 24
- Verbetering van de PGIC in weken 4, 12, 20 en 24
- Verandering in gewicht vanaf de aanvangsdag tot week 24

6.3.4 Andere werkzaamheidseindpunten

- Vermindering van het aantal dagen met PS * 2 dag/week vanaf de aanvangsdag tot week 24
- Vermindering van het aantal dagen met PS * 3 dag/week vanaf de aanvangsdag tot week 24
- Vermindering van de duur van PS-infusies per week vanaf de aanvangsdag
- Concentratie via gehalten glepaglutide en metabolieten
- Verandering in het gehalte plasmacitrulline vanaf de aanvangsdag tot week 24
- Verandering in de wekelijkse behoefte aan parenterale micronutriënten (natrium, kalium, magnesium en calcium) vanaf de aanvangsdag tot week 24
- Verandering in de door de patiënt gemelde resultaten (SBS-I en EQ-5D-5L) vanaf de aanvangsdag tot week 24
- Vermindering van het aantal keer stoelgang of minder stomazakken die moeten geleegd worden vanaf de aanvangsdag tot week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met een kortedarmsyndroom (SBS) worden gekenmerkt door een verminderd absorberend darmoppervlak ten gevolge van uitgebreide chirurgische darmresectie of aangeboren aandoeningen, zoals een terugkerende ziekte van Crohn of mesenterische vasculaire ziekte, resulterend in een verminderde absorptiecapaciteit van de darm. Dit veroorzaakt een verminderde opname van voedingsstoffen, vloeistoffen, elektrolyten, vitamines en spoorelementen, wat leidt tot problemen met het handhaven van de metabole balans bij het innemen van een normaal dieet. De malabsorptie kan leiden tot uitdroging, ondervoeding en gewichtsverlies als ze niet worden behandeld.

Terwijl minder ernstig getroffen SBS-patiënten in staat zijn om hun malabsorptie te compenseren door het verhogen van de orale inname (hyperfagie) en metabolische of farmacologische aanpassingen, zijn zwaar getroffen patiënten afhankelijk van de veilige en goed aangepaste voorziening van parenterale ondersteuning met voedingsstoffen, vloeistoffen, elektrolyten, vitamines en spoorelementen om hun lichaamsfunctie, groei, homeostase en gezondheid te behouden. Voor degenen die afhankelijk zijn van parenterale ondersteuning (TPV), is het van levensbelang maar tegelijkertijd ook geassocieerd met levensbedreigende complicaties. Hiertoe behoren infecties van de bloedstroom of sepsis, centrale veneuze trombose, leverschade en nierinsufficiëntie. Bovendien is de behandelingslast van parenterale ondersteuning aanzienlijk. Vaak is 10-18 liter parenterale ondersteuning per week nodig. In aanvulling op de 10 tot 12 uur durende nachtelijke infusies met parenterale ondersteuning bij dergelijke patiënten, kunnen extra uren overdag noodzakelijk zijn om verliezen te compenseren. Terwijl patiënten overdag vrij zijn, verstoren nachtelijke infusies de slaap en verhogen ze de behoefte om nachtelijk te urineren. Toe te voegen aan de behandellast, hebben patiënten op parenterale ondersteuning vaak behoefte aan frequente follow-up controles in het ziekenhuis, en voor velen is er de behoefte aan hulp van een thuiszorgverpleegkundige.

Glucagon-like peptide (GLP) -2 is een specifieke intestinale groeifactor die een rol speelt bij het verbeteren van zowel de mucosale morfologie van de dunne darm, als de functie en integriteit, zowel onder normale als pathofysiologische omstandigheden. Exogeen GLP-2 induceert een significante groei van het mucosale epitheel van de dunne darm via de stimulatie van stamcelproliferatie in de crypten en het inhiberen van apoptose op de villi. Dit trofische effect van GLP-2 is waargenomen bij talrijke soorten, waaronder mensen. Bijkomende effecten van GLP-2 omvatten het remmen van maaglediging en maagzuursecretie, de stimulatie van nutriëntabsorptie, de versterking van de darmbarrièrefunctie en de toename in intestinale bloedstroming. De korte halfwaardetijd van het natuurlijk GLP-2 van 5-7 minuten in de bloedsomloop is een belangrijk nadeel voor het gebruik ervan in een therapeutische setting en met de goedkeuring van teduglutide (VS: Gattex® EU: Revestive®) voor de behandeling van volwassen

patiënten met SBS om intestinale absorptie van vloeistoffen en voedingsstoffen te verbeteren, is de therapeutische relevantie van een GLP 2-analoog in SBS aangetoond.

Doel van het onderzoek

5.1 Primaire doelstelling:

De werkzaamheid van glepaglutide bevestigen bij het verminderen van het volume parenterale ondersteuning (TPV) bij SBS-patiënten.

5.2 Secundaire doelstellingen:

De werkzaamheid van glepaglutide op andere werkzaamheidseindpunten beoordelen bij patiënten met SBS.

De veiligheid en verdraagzaamheid beoordelen van glepaglutide bij patiënten met SBS.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, parallelgroep, dubbelblind onderzoek met vaste dosering van fase III om de superioriteit aan te tonen van wekelijkse en tweewekelijkse onderhuidse (SC) injecties van 10 mg glepaglutide tegenover placebo's bij stabiele SBS-patiënten.

Nadat de patiënten tijdens de screeningperiode van 2 weken hun geïnformeerde toestemming hebben gegeven en hun initiële bevestiging van geschiktheid hebben gekregen, gaan ze in een PS optimalisatie- en stabilisatiefase voordat de metingen van de aanvangsdag (de baseline) worden verricht. De patiënt en de onderzoeker zullen een individueel drinkmenu bepalen tijdens de screeningsperiode en tot het einde van de optimalisatiefase. Alle patiënten zullen worden uitgerust met een elektronisch dagboek (e-dagboek) voor het vastliggen van relevante gegevens/informatie voor het onderzoek.

Tenzij het anders wordt aangegeven, wordt de aanvangsdag beschouwd als dag 1, vóór de eerste dosering van het onderzoeksproduct.

PS optimalisatie bestaat uit 2 cycli, waardoor de optimalisatiefase wordt beperkt tot een maximale duur van 4 weken ($\pm$ 4 dagen). Als optimalisatie niet kan worden aangetoond tijdens de periode van 4 weken, is een tweede optimalisatiefase van maximaal 4 weken ($\pm$ 4 dagen) toegestaan. Het laatste bezoek in de optimalisatiefase kan worden gecombineerd met het eerste bezoek in de stabilisatiefase als de patiënt als geoptimaliseerd wordt beschouwd.

Optimalisatiefase

Tijdens de optimalisatiefase kan de onderzoeker de inhoud en het volume van de PS aanpassen als de patiënt als niet stabiel of geoptimaliseerd wordt beschouwd. Alle aanpassingen aan de inhoud en het volume van de PS worden toegediend volgens institutionele standaardpraktijken. Het effect van alle PS-optimalisaties moet na 2 weken onderzocht worden. Vóór een bezoek in de optimalisatiefase, moet de patiënt zijn/haar urine testen over 48 uur, terwijl

het vooraf bepaalde drinkmenu wordt gevolgd en moet hij/zij het urinevolume en de orale inname van vloeistoffen in het elektronisch dagboek melden. Er mogen niet meer dan 2 ronden van PS-optimalisatie plaatsvinden, wat de optimalisatiefase beperkt tot een maximale duur van 4 weken (± 4 dagen). Het tweede bezoek in de optimalisatiefase kan worden gecombineerd met het eerste bezoek in de stabilisatiefase, als de patiënt als geoptimaliseerd beschouwd wordt.

Stabilisatiefase

De stabilisatiefase heeft een minimale duur van 2 weken en een maximale duur van 4 weken (± 4 dagen). Het laatste bezoek in de optimalisatiefase moet ook het eerste bezoek in de stabilisatiefase zijn. Voorafgaand aan het bezoek van de stabilisatiefase, moet de patiënt zijn haar urine gedurende 48 uur meten, met inachtneming van het van te voren bepaalde drinkmenu en het volume van de urine en de orale vochtinname in het eDiary rapporteren. Patiënten zullen elke 2 weken beoordeeld worden tijdens de stabilisatiefase en zullen aan vooraf bepaalde stabiliteitscriteria moeten voldoen voordat ze gerandomiseerd kunnen worden. Als geen stabiliteit aangetoond kan worden tijdens de periode van 4 weken wegens onvoorziene gebeurtenissen zoals infecties, ziekte of vergelijkbare situaties, is een tweede stabilisatiefase toegestaan tot 4 weken (± 4 dagen).

Een patiënt wordt als stabiel beschouwd als hij aan de volgende criteria voldoet:

- Het feitelijk PS-gebruik (volume en inhoud) stemt overeen met de voorgeschreven PS ($\pm 10\%$ afwijking van het volume is aanvaardbaar) en
- de hoeveelheden urine over 48 uur bij 2 opeenvolgende bezoeken binnen een interval van 2 weken (± 4 dagen, d.w.z.. bezoeken moeten 10 tot 18 dagen uit elkaar liggen) zijn vergelijkbaar (een maximale afwijking van $\pm 25\%$ is aanvaardbaar), terwijl de orale inname van vloeistoffen constant blijft (de twee orale innames over 48 uur verschillen minder dan 10%) en maximaal 3,5 liter per dag bedraagt en
- het urinevolume bedraagt gemiddeld ≈ 1 liter en $\approx 2,5$ liter per dag.

De onderzoeker en de medische monitor moeten er beiden mee instemmen dat de patiënt aan de criteria voldoet om als stabiel te worden beschouwd nadat hij de stabilisatiefase heeft beëindigd.

Het volume PS bij de aanvangsdag (liter/week) zal worden gedefinieerd als het feitelijk volume PS ontvangen tijdens de periode van 7 dagen voorafgaand aan bezoek 1 (dag 1). het dagelijkse urinevolume bij de aanvangsdag (liter per dag) zal worden gedefinieerd als het gemiddelde van de twee laatste 48-uur metingen van het volume uit de stabilisatiefase.

Voornaamste onderzoeksperiode

Bezoek 1 wordt voltooid binnen 2 weken na het laatste bezoek van de stabilisatiefase. Indien gedaan op dezelfde dag, moeten monsters van bezoek 1 worden genomen. Alle geschikte patiënten die de optimalisatie- en stabilisatiefasen afronden zullen gerandomiseerd worden op een 1:1:1-wijze en

hetzij a) twee keer per week 10 mg glepaglutide krijgen, b) een keer per week 10 mg glepaglutide en een placebo krijgen, of c) het placebo onderhuids geïnjecteerd (SC) krijgen de volgende 24 weken.

Tijdens de 24 weken durende behandelingsfase, zal de behoefte aan PS beoordeeld worden door balansperiodes van 48 uur waarbij de urine wordt gemeten en tijdens dewelke patiënten een individueel vooraf bepaald drinkmenu zullen moeten volgen (tijdstip, volume en inhoud) en dit zullen moeten bijhouden in het elektronische dagboek.

De patiënten zullen het feitelijke volume PS continu registreren in hun elektronisch dagboek (e-dagboek). De onderzoeker zal het type, de inhoud en het volume PS registreren die gebruikt worden. Zodra men de onderzoeksbehandeling met het geneesmiddel start, kan het volume PS worden aangepast tijdens de bezoeken van het onderzoek (op de weken 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, en 24) als men voldoet aan de aanpassingscriteria en volgens een vooraf bepaald algoritme.

Algoritme voor de vermindering van het volume PS:

ALS: dagelijks urinevolume van het huidige bezoek ten minste 10% meer bedraagt dan het urinevolume bij de aanvangsdag.

DAN: Nieuw volume PS (wekelijks) = huidig volume PS (wekelijks) - 7 x absolute stijging in het dagelijkse volume urine t.o.v. de aanvangsdag.

De onderzoeker kan ongeplande bezoeken regelen (voorafgegaan door een balansperiode van 48 uur) als hij of zij meent dat de bezoeken nodig zijn op basis van een medische beoordeling om de volumebehoeften PS te evalueren.

Er wordt aanvaard dat de inname van orale vloeistoffen en PS aangepast kan worden tussen de geplande bezoeken om zwellingen te voorkomen, zeker als de behandeling werkzaam is. In die gevallen beslist de onderzoeker zelf of hij de PS wenst aan te passen en de reden moet in het eCRF worden gedocumenteerd. De onderzoeker beslist zelf over elke aanpassing aan de inhoud van de PS en de reden is gedocumenteerd in de eCRF.

Nadat de behandelingsfase afgerond is, zullen alle patiënten (patiënten in de drie behandelgroepen) geschikt zijn om deel te nemen aan een uitbreiding van het onderzoek en glepaglutide krijgen. Bovendien kan men de patiënten die de onderzoeksbehandeling kregen maar die niet hebben voortgezet om andere redenen dan een onaanvaardbare bijwerking (AE) ten aanzien van het onderzoeksproduct of de intrekking van de toestemming, vragen om deel te nemen aan de uitbreiding van het onderzoek als het schema van de behandelingsfase van 24 weken werd afgerond. Voor patiënten die niet deelnemen aan de uitbreiding van het onderzoek wordt een follow-upbezoek uitgevoerd 4 weken nadat ze de behandelingsfase hebben afgerond.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ondergaan de volgende interventies: - ECG - Vitale parameters en lichamelijk onderzoek - Colonoscopie of CT/MRI - Urine collectie - Zwangerschapstest (bij vrouwen die vruchtbaar zijn) - Bloedafnames voor veiligheid (hematologie en scheikunde) - Bloedafnames voor citrulline, anti-drug antilichamen en been merkers - Bloedafnames voor HIV, hepatitis B en hepatitis C - Bloedafnames voor PK - Elektronisch dagboek en vragenlijsten - SC injecties met

IP of placebo (2x per week)

Inschatting van belasting en risico

4.3.1 Voordelen

Voor het uitgevoerde dosis-bepalingsonderzoek ZP1848-15073 dat glepaglutide testte bij SBS-patiënten met of zonder de noodzaak voor parenterale ondersteuning, werd het primaire eindpunt van verandering in nat gewicht van ostomie / diarree-output ('nat gewicht output') gekozen als de meest directe maatstaf voor de invloed van glepaglutide op de absorptie van de darm. Het onderzoek voldeed aan zijn primaire eindpunt voor werkzaamheid door statistisch significante en klinisch relevante verminderingen in nat gewicht van ostomie / diarree-output ('nat gewicht output') met glepaglutide gedoseerd aan 1 mg / dag (geschatte vermindering van 592 g / dag, $p = 0,002$) en 10 mg / dag (geschatte vermindering van 833 g / dag; $p = 0,0002$) te laten zien. Resultaten voor natte gewichtsabsorptie en urinegewicht ondersteunden de resultaten voor het primaire eindpunt, met statistisch significante verbeteringen aangetoond voor 1 mg / dag en 10 mg / dag glepaglutide. Bovendien nam de opname van macronutriënten toe in de gecombineerde groepen van 1 + 10 mg en 1 mg en werden verbeteringen waargenomen voor absolute absorptie van natrium en kalium bij de hogere doses glepaglutide. Ter conclusie, toonde het fase 2, dosis-bepalingsonderzoek van glepaglutide bij SBS-patiënten consistent en klinisch relevant voordeel voor 1 mg / dag en 10 mg / dag glepaglutide bij het verbeteren van de darmfunctie. Raadpleeg de Investigator's Brochure van glepaglutide voor verdere effectiviteitsresultaten.

Patiënten die in de huidige fase 3-studie behandeld worden met glepaglutide, zullen waarschijnlijk vergelijkbare verbeteringen in de darmfunctie ervaren, met als gevolg een verminderde afhankelijkheid van parenterale ondersteuning. Studiepatiënten die de onderzoeksperiode vervolledigen (inclusief diegenen die placebo kregen en patiënten die gedoseerd waren maar stopten met de studiebehandeling voor andere redenen dan een AE die verband houdt met het studieproduct of intrekking van de toestemming) zullen de kans krijgen om langdurig te worden behandeld met glepaglutide in een Uitbreidingsproef voor het huidige onderzoek.

4.3.2 Risico's

Algemeen risico profiel

De resultaten van klinische en niet-klinische onderzoeken en het tot nu toe beschreven veiligheidsprofiel leiden niet tot specifieke veiligheidsrisico's. Meer specifiek, roept het voltooide niet-klinische programma voor chronische toxiciteit geen vragen op met betrekking tot de verlengde behandelingsperiode van het huidige onderzoek. De evaluatie van chronische toxiciteit omvatte een onderzoek bij ratten die gedurende 26 weken tot 1, 3 en 10 mg / kg / dag aan glepaglutide toegediend kregen en een onderzoek bij Beagle-honden die gedurende 39 weken 0,25, 1 en 5 mg / kg / dag glepaglutide toegediend kregen. In beide studies veroorzaakte glepaglutide een reeks bevindingen in het darmkanaal die te wijten waren aan de farmacologische werking. In het onderzoek bij ratten

vonden veranderingen plaats in de lever en de nieren, die waarschijnlijk fysiologische aanpassingen waren aan de hoge dosisniveaus van het studieproduct. Het systemische no-observed-adverse-effect-niveau (NOAEL) in deze studie werd daarom vastgesteld op 10 mg / kg / dag. In het onderzoek bij Beagle-honden werd een verminderde gewichtstoename waargenomen bij vrouwen die de hoogste dosis van 5 mg / kg / dag glepaglutide kregen, en de systemische NOAEL in deze studie werd daarom bepaald op 5 mg / kg / dag bij mannen en 1 mg / kg / dag bij vrouwen. Lokale irritatie op de injectieplaatsen trad op bij alle dosisniveaus in beide onderzoeken. Het blootstellingsniveau van NOAEL bij ratten en honden is respectievelijk *86 en *48 keer hoger dan het verwachte maximale blootstellingsniveau in deze studie.

Glepaglutide werd goed verdragen in dagelijkse doses tot 10 mg in de fase 2-studie ZP1848-15073 uitgevoerd bij SBS-patiënten. Consistent met de klinische setting waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (AE: gemeld bij > 20% van de patiënten) in de fase 2-studie misselijkheid, buikpijn, opgezette buik, braken, stoma-complicatie, vermoeidheid, duizeligheid, polyurie, verminderde eetlust, perifeer oedeem en hoesten. Op de behandeling optredende ernstige bijwerkingen (SAE's) omvatten 8 gebeurtenissen, waarbij geen dosisafhankelijkheid of clustering van gebeurtenissen werd waargenomen. Reacties op de injectieplaats waren dosisafhankelijk, mild tot matig van aard en van voorbijgaande aard. De meest gemelde symptomen waren jeuk en roodheid. Er werden geen sterfgevallen gemeld in deze of andere onderzoeken met glepaglutide.

Er zijn geen specifieke veiligheidsproblemen naar voren gebracht uit het fase 1 klinische onderzoeksprogramma; Raadpleeg voor meer informatie de Investigator's Brochure.

Behalve in het maagdarmkanaal zijn er ook GLP-2-receptoren in de longen, hersenen en hypothalamus. Tot dusver zijn geen klinisch significante niet-intestinale gerichte effecten waargenomen die het gevolg zijn van deze extra receptorplaatsen.

Ervaringen met natuurlijk GLP-2 en teduglutide suggereren dat de verwachte gemeenschappelijke bijwerkingen voor deze klasse van geneesmiddelen buikpijn en opgezette buik, reacties op de injectieplaats, misselijkheid, hoofdpijn, infectie van de bovenste luchtwegen en (in sommige onderzoeken) braken en vochtverbelasting omvat.

Immunogeniciteit

Op basis van de huidige niet-klinische en klinische kennis van glepaglutide, wordt het risico van immunogeniciteit (ontwikkeling van anti-drug-antilichamen [ADA]) na toediening van glepaglutide als hoog beschouwd. Langdurige klinische behandeling is echter vereist om te onderzoeken of een dergelijke reactie van voorbijgaande aard of persistent is. Aangezien er geen acute of niet-acute bijwerkingen of effecten op PK of farmacodynamiek zijn gekoppeld aan de immuunrespons op glepaglutide in de voltooide klinische onderzoeken, worden de effecten en mogelijke gevolgen van de antiglepaglutide-reactie tot dusverre beschouwd als weinig kritiek. Glepaglutide ADA zal in deze studie worden gemonitord, inclusief hun neutraliseringsvermogen voor glepaglutide en

kruisreactiviteit met de belangrijkste metabooliet van glepaglutide (ZP1848-[1-34]) alsook met het natuurlijk GLP-2.

Cardiovasculaire veiligheid

Voor glepaglutide zijn geen problemen met de cardiovasculaire veiligheid vastgesteld. Een concentratie-responsanalyse van het potentieel van glepaglutide om QT-verlenging te veroorzaken, sloot elk klinisch relevant effect op het beoogde dosisniveau uit, om welke redenen een vrijstelling voor een specifiek TQT-onderzoek werd verleend door de FDA in april 2018. Patiënten met ernstige en acute hartaandoeningen zijn uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Gezwellen

GLP-2 stimuleert de ontwikkeling van darmadenomen bij knaagdiermodellen. Verhogingen van de citrulline-plasmaconcentraties gezien met GLP-2-analogen kunnen de groei van bestaande tumoren bij patiënten tijdens langdurige behandeling bevorderen. Hoewel het risico van maligniteiten hypothetisch is bij mensen en colonoscopie bij deze patiënten moeilijk kan zijn, is een colonoscopie op baseline voorgesteld voor patiënten die GLP-2-analogen gebruiken met een overgebleven colon. Daarom is een screening colonoscopie (binnen 6 maanden voorafgaand aan screening) een vereiste voor patiënten in het huidige onderzoek, en patiënten met een reeds bestaande recente geschiedenis van kanker (met uitzondering van geselecteerde, behandelde en in hoge mate te genezen in-situ-kankers) worden uitgesloten van de proef. Dit wordt beschouwd als adequate voorzorgsmaatregelen. Neoplasma's (kwaadaardig en goedaardig) worden voor het onderzoek gedefinieerd als AE's met speciale interesse (AESI's).

Risico op onderdosering

De PK-resultaten en blootstellingsresponsanalyses voor glepaglutide bevestigen dat zowel eenmaal per week als tweemaal per week doseren van 10 mg glepaglutide leidt tot concentraties van glepaglutide binnen het therapeutisch effectieve dosisbereik. Hoe dan ook kan bij individuele patiënten die eenmaal per week 10 mg glepaglutide toegediend krijgen, een risico van onvoldoende dosering, niet worden uitgesloten.

4.4.3. Algemene conclusie over de voordelen en risico's van het onderzoek

Concluderend wordt de risico-batenverhouding voor de voorgestelde behandeling met glepaglutide als gunstig beschouwd voor de beoogde patiënten populatie, en potentiële risico's worden als gematigd beschouwd en passend behandeld.

Contactpersonen

Publiek

Zealand Pharma A/S

Sydmarken 11
Søborg DK-2860
DK

Wetenschappelijk

Zealand Pharma A/S

Sydmarken 11
Søborg DK-2860
DK

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)

- * Een leeftijd bij screening van * 18 jaar en * 90 jaar.
- * Diagnose van SBS gedefinieerd als de verder werkende overblijvende verkorte darm waarvan de lengte geschat wordt op minder dan 200cm [gelijk aan 79 inches], waarbij de laatste resectie van de ingewanden minstens 6 maanden vóór de screening plaatsvond en de patiënt als stabiel wordt beschouwd voor wat de TPV-behoeften betreft.
- * Er is geen herstellende chirurgie gepland tijdens de onderzoeksperiode.
- * Bereidheid om een individueel en vooraf bepaald drinkmenu te volgen tijdens de meetintervallen van 48 uur.
- * Er is ten minste 3 dagen per week TPV vereist en behoudt een stabiel volume TPV gedurende minstens 2 weken. Het TPV volume wordt als stabiel beschouwd als

aan alle van de onderstaande criteria wordt voldaan:

- Huidig TPV gebruik (volume en inhoud) stemt overeen met voorgeschreven PS ($\pm 10\%$ afwijking in volume is aanvaardbaar) en
- 48-uurs urinevolumes bij 2 opeenvolgende bezoeken binnen een interval van 2 weken (± 4 dagen, bijv., bezoeken dienen 10 tot 18 dagen uit elkaar te liggen) zijn vergelijkbaar (een maximum afwijking van $\pm 25\%$ is aanvaardbaar), terwijl de orale vochtinname constant is (de twee 48-uurs orale innames verschillen minder dan 10%) en maximaal 3,5 L per dag, en
- Gemiddelde urinevolume is ≥ 1 L per dag en $\geq 2,5$ L per dag

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Meer dan 2 SBS-gerelateerde of PS-gerelateerde ziekenhuisopnames (bijv., catheter-gerelateerde bacteriëmie/sepsis, darmverstopping, ernstige water-electrolytverstoringen, etc.) binnen 6 maanden voorafgaand aan de Screening.
- * Hartziekte, gedefinieerd als: gedecompenseerd hartfalen (New York Heart Association [NYHA] Klasse III-IV), instabiele angina pectoris, en/of een hartinfarct binnen de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de Screening.
- * Enig verleden van colonkanker. Geschiedenis van andere vormen van kanker (behalve margin-vrij, geresecteerd cutaan basaal of squameus celcarcinoom of afdoende behandelde in situ baarmoederhalskanker) tenzij ziektevrije status gedurende ten minste 5 jaar.
- * Geschatte creatinineklaring (CLcr; volgens de Cockcroft-Gault formule) < 30 mL/min.
- * Leverfunctiestoornissen gedefinieerd als:
 - Totaal bilirubine $\geq 2 \times$ de bovenlimiet van normalen (ULN), of
 - Aspartaat-aminotransferase (AST) $\geq 5 \times$ ULN, of
 - Alanine-aminotransferase (ALT) $\geq 5 \times$ ULN
- * Gebruik van GLP-1, GLP-2, menselijk groeihormoon (HGH), somatostatine, of analogen hieraan, binnen 3 maanden voor de Screening.

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:	04-04-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nvt.
Generieke naam:	Glepaglutide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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	EUCTR2017-004394-14-NL
CCMO	NL65730.099.18