

Effectiviteit en veiligheid van orale semaglutide versus placebo beide in combinatie met metformine en/of basale insuline bij kinderen en adolescenten met type 2 diabetes

Gepubliceerd: 22-09-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506923-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair Om de superioriteit van orale semaglutide te bevestigen bij de maximaal getolereerde dosis * (3 mg, 7 mg of 14 mg) versus...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54032

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIONEER TEENS

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus type 2, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescenten, kinderen, Orale semaglutide, Type 2 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline (week 0) naar week 26 in geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) (% -punt en mmol / mol)

Secundaire uitkomstmaten

Bevestigende secundaire eindpunten

Verandering van baseline (week 0) naar week 26 in:

- Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol / L)
- Body Mass Index (BMI) standaarddeviatiescore (SDS)

Ondersteunende secundaire eindpunten voor werkzaamheid

Verandering van baseline (week 0) naar week 26 en naar week 52 in:

- HbA1c, FPG, lichaamsgewicht, tailleomtrek, BMI, systolische en diastolische bloeddruk
- Tijd totdat aanvullende antidiabetica nodig zijn

Ondersteunende secundaire veiligheidseindpunten

Aantal tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

Hypoglykemische episodes

- Aantal tijdens de behandeling optredende ernstige of door bloedglucose bevestigde symptomatische hypoglykemische episodes

Verandering van baseline naar week 26 en week 52 in:

- Biochemie
- amylase (U / L)
- lipase (U / L)
- Biomarkers
- IGF-1 (ng / ml)
- IGFBP 3 (ng / ml)
- Hormonen
- calcitonine (pmol / L)
- estradiol (voor meisjes) (pmol / L)
- testosteron (voor jongens) (nmol / L)
- prolactine (mIU / L)
- TSH / thyrotropine (mIU / L)
- follikelstimulerend hormoon (FSH) (mIU / ml)
- luteïniserend hormoon (LH) (mIE / ml)
- dehydroepiandrosteronsulfaat (DHEAS) (μmol / L)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de toegenomen prevalentie en de mogelijke risico's op korte en lange termijn die samenhangen met het vroeg ontstaan **van T2D, zijn er geen optimale

behandelingen voor kinderen en adolescenten met T2D vastgesteld. Behandelingen benaderingen worden vaak geëxtrapoleerd van die voor volwassenen. Jarenlang was metformine de enige wereldwijd goedgekeurde niet-insulinebehandeling voor kinderen en adolescenten met T2D.

Er is een on vervulde medische behoefte aan effectieve therapieën die de bètacelfunctie behouden of duurzaam verbeteren bij jonge patiënten met T2D. Insulines zijn goedgekeurd voor de behandeling van pediatrische T2D; insulines gaan echter gepaard met hypoglykemie en gewichtstoename en zijn daarom onderhevig aan aanzienlijke klinische inertie, d.w.z. het niet tijdig initiëren van insuline of het verhogen van de dosis.

GLP-1 RA's zijn daarom voorgesteld als een andere behandelingsoptie wanneer glycemische controle niet wordt bereikt met metformine en insuline alleen. Onlangs werd de GLP-1 RA liraglutide (Victoza®) in de VS en de EU goedgekeurd voor gebruik bij patiënten van 10 jaar en ouder met T2D. Tot op heden hebben geen studies bij kinderen of adolescenten met T2D geëvalueerd of verbeteringen in bètacelfunctie (en andere parameters die centraal staan **in de pathofysiologie van diabetes), verkregen tijdens behandeling met GLP-1 RA's in klinische onderzoeken, blijven bestaan **na stopzetting van de behandeling.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506923-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

Om de superioriteit van orale semaglutide te bevestigen bij de maximaal getolereerde dosis * (3 mg, 7 mg of 14 mg) versus placebo bij glykemische controle bij kinderen en adolescenten (leeftijd 10 tot <18 jaar) met diabetes type 2 bij een achtergrondbehandeling met metformine of basale insuline of beide.

Secundaire doelstellingen

Om de werkzaamheid van orale semaglutide bij de maximaal getolereerde dosis (3 mg, 7 mg of 14 mg) te beoordelen en te vergelijken met placebo bij een achtergrondbehandeling met metformine of basale insuline of beide op:

- Andere parameters van glycemische controle
- Parameters van lichaamssamenstelling
- Groeiparameters
- Cardio-metabolische parameters

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van orale semaglutide bij de maximaal verdragen dosis (3 mg, 7 mg of 14 mg) te beoordelen en te vergelijken met

placebo bij een achtergrondbehandeling van metformine of basale insuline of beide.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multinationale en multicenter klinische studie met parallelle groepen, die een behandelingsperiode van 52 weken omvat, gevolgd door een 12 weken durende follow-up periode in proefpersonen van 10 tot <18 jaar (bij randomisatie) met T2D gediagnosticeerd volgens de meest recente ADA-criteria.

De proefpersonen worden 1: 1 gerandomiseerd op eenmaal daags oraal semaglutide of oraal semaglutide-placebo (hierna placebo genoemd), naast bestaande achtergrondbehandeling met metformine of basale insuline of beide, naast een dieet en lichaamsbeweging gedurende 52 weken .

Randomisatie wordt gestratificeerd naar geslacht (mannelijk of vrouwelijk) en naar leeftijd (<14 jaar of ≥ 14 jaar). De stratificatie wordt gedaan om te zorgen voor een gelijkmatige verdeling van mannen en vrouwen en leeftijdsgroepen over de behandelgroepen.

De proef bestaat uit een screeningsperiode van 2 weken waarin alle screeningparameters moeten worden beoordeeld.

Indien ze in aanmerking komen volgens de in- en exclusiecriteria, worden de proefpersonen gerandomiseerd naar orale semaglutide- of placebobehandeling gedurende 52 weken.

Alle proefpersonen worden opgehoogd tot een individuele maximaal getolereerde dosis. Voor de duur van het onderzoek moeten proefpersonen een stabiele achtergrondbehandeling hebben met ofwel metformine, basale insuline of een combinatie van beide, allemaal naast dieet en lichaamsbeweging. Na de behandelingsperiode van 52 weken gaan alle proefpersonen door in een follow-up periode van 12 weken met bezoeken in week 57 en week 64 (bezoek aan het einde van het onderzoek).

De maximale duur van het onderzoek inclusief de screening van 2 weken en de follow-up periode van 12 weken is 66 weken (2 + 52 + 12 weken), met nog eens 2 weken als het bezoekvenster volledig is benut.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen na een screeningsperiode van 2 weken op 1: 1 worden gerandomiseerd op orale semaglutide of placebo. Alle proefpersonen volgen een dosisescalatieregime tot een geïndividualiseerde maximaal verdragen dosis. Als veiligheidsmaatregel zal dosisverhoging bij pediatrische patiënten voorzichtig worden benaderd, afhankelijk van vooraf gedefinieerde criteria voor glykemische controle en de tolerantie van proefpersonen voor het proefproduct. Proefpersonen krijgen een startdosis van 3 mg gedurende 4 weken en daarna wordt de dosis

met intervallen van minimaal 4 weken verhoogd tot 7 mg en vervolgens tot 14 mg. De dosis wordt alleen verhoogd als aan de vooraf gedefinieerde criteria voor glykemische controle wordt voldaan: het gemiddelde van drie nuchtere, zelf gemeten plasmaglucose (SMPG) - metingen $> 6,1 \text{ mmol / l}$ [$> 110 \text{ mg / dl}$], gemeten op drie opeenvolgende dagen voorafgaand aan de bezoeken en de tolerantie van de individuele proefpersoon voor het proefproduct. Het bezoek aan het einde van de behandeling vindt plaats in week 52. Na de behandelingsperiode van 52 weken zullen alle proefpersonen een vervolgperiode van 12 weken zonder studiemedicatie voortzetten met bezoeken in week 57 en week 64 (einde van de behandeling).

Inschatting van belasting en risico

Gegevens van het orale semaglutide klinische ontwikkelingsprogramma bij volwassenen met T2D hebben geen veiligheidsproblemen aan het licht gebracht die opwegen tegen de voordelen.

Aangezien de proefpopulatie zal bestaan **uit kinderen en adolescenten met T2D, zal een externe onafhankelijke Data Monitoring Committee (DMC) doorlopend ongeblindeerde veiligheidsgegevens van proefpersonen monitoren.

Beoordeling van diabetescontrole en naleving van de standaardbehandeling zal tijdens het onderzoek worden gewaarborgd. Er wordt daarom geconcludeerd dat de mogelijke voordelen van deelname aan het onderzoek opwegen tegen de risico's voor proefpersonen die worden behandeld met orale semaglutide of met placebo.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
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)

- Informed consent van ouder(s) of voogd en toestemming of instemming van het kind voorafgaand aan enige studiegerelateerde handeling, inclusief activiteiten om geschiktheid voor deelname aan het onderzoek te bepalen.
- Meisje of jongen, leeftijd 10 tot minder dan 18 jaar op de dag van randomisatie.
- HbA1c 6.5*11.0 % (47*97 mmol/mol) (inclusief beide).
- Diagnose type 2 diabetes mellitus volgens de American Diabetes Association criteria en behandeld met:
 - stabiele metformine dosis* of
 - stabiele metformine dosis* en een stabiele dosis basale insuline** of
 - stabiele dosis basale insuline**

*stabiele metformine dosis wordt gedefinieerd als ten minste 1000 mg per dag of de maximaal verdraagbare dosis 56 dagen of langer voor screening.

**stabiele dosis basale insuline gedefinieerd als stabiele basale insuline dosering minimaal 30 dagen voor screening, dosis aanpassingen van plus of min 25 procent vergeleken met dosis bij screening zijn toegestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnose type 1 diabetes.
- Maturity onset diabetes of the young (MODY).
- Positieve insulinoma associated-protein 2 (IA-2) antilichamen or anti-glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) antilichamen.

-C-peptide <0.6 ng/mL en ALT $\geq$ 3 maal de UNL en bilirubine $\geq$ 1.5 maal de UNL

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-07-2021
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rybelsus
Generieke naam:	Orale semaglutide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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
CTIS	CTIS2023-506923-27-00
EudraCT	EUCTR2018-002952-34-NL
CCMO	NL74631.018.20