

# Een fase 3, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn te bepalen van doseringen met orale tolvaptan-tabletten bij volwassen patiënten met een autosomale dominante polycystische nierziekte.

Gepubliceerd: 19-03-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Primaire doelstelling: • De werkzaamheid op lange termijn van tolvaptan evalueren bij ADPKD aan de hand van het percentage van niervolumewijziging (%) bij patiënten die met tolvaptan werden behandeld ten opzichte van diegenen die met placebo werden...

|                             |                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON30613

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Fase 3 onderzoek bij volwassen patiënten met ADPKD

### Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

**Synoniemen aandoening**

Erfelijke aandoening waarbij de nieren diverse vochtcysten bevatten

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Otsuka America Pharmaceutical

**Overige ondersteuning:** Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc.

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Autosomaal dominante polycystische nierziekte, Fase 3, Tolvaptan, Vasopressine V2 receptor antagonist

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Primaire uitkomstmaat: percentage van wijziging (genormaliseerd als percentage) van niervolume (totaal, beide nieren) voor tolvaptan (waarbij alle doses worden gecombineerd) ten opzichte van placebo.

**Secundaire uitkomstmaten**

Samengesteld secundaire uitkomstmaat: tijd tot meerdere voorvallen van klinische progressie van ADPKD (d.w.z. begin of progressie van hypertensie, ernstige nierpijn, verergering van albuminurie, verslechterende nierfunctie voor tolvaptan (waarbij alle doses worden gecombineerd) ten opzichte van placebo tijdens de behandeling.

Niet-samengestelde secundaire uitkomstmaten

Voor tolvaptan ten opzichte van placebo:

1. Percentage van wijziging in GFR ten opzichte van post-dosis bij aanvang (einde van titratie) tot het laatste bezoek terwijl het geneesmiddel wordt

genomen (waarbij 1/serumcreatinine als primaire maatstaf wordt genomen terwijl de Cockcroft-Gault-resultaten exploratief zullen zijn).

2. Voor patiënten die bij aanvang geen hypertensie hebben, wijziging ten opzichte van de aanvangswaarde voor gemiddelde bloeddruk (MAP) in rustfase bij geplande bezoeken aan de kliniek tot het punt van blootstelling aan een anti-hypertensieve behandeling om een willekeurige reden.
3. Voor patiënten die bij aanvang geen hypertensie hebben, de tijd tot progressie tot a) hoge prehypertensie (sBD > 129 en/of dBD > 84) of b) hypertensie (sBD > 139 en/of dBD > 89 mm Hg) of c) anti-hypertensieve behandeling vereist.
4. Voor patiënten die bij aanvang een anti-hypertensieve behandeling volgen, het percentage met klinisch aanhoudende dalingen van de bloeddruk, leidend tot een aanhoudende reductie van de anti-hypertensieve behandeling (terwijl het onderzoeksproduct wordt genomen) bij het bezoek in maand 12, 24 en 36 voor patiënten met hypertensie ten opzichte van de aanvangswaarde.
5. Wijziging van nierpijn ten opzichte van bij aanvang, zoals beoordeeld op een pijnschaal van 1-10 als gemiddelde AUC tussen de aanvangswaarde en het laatste onderzoeksbezoek of laatste bezoek voorafgaand aan het starten van een medische (bv. met een narcoticum of tricyclisch) of chirurgische behandeling voor pijn.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Titel van het protocol: Een fase 3, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de veiligheid en

werkzaamheid op lange termijn te bepalen van doseringen met orale tolvaptan-tabletten bij volwassen patiënten met een autosomale dominante polycystische nierziekte

Achtergrond van het onderzoek:

Tolvaptan is een AVP V2 receptor antagonist en als dusdanig ontwikkeld als oraal aquareticum.

ADPKD patiënten hebben een verhoogde AVP plasma concentratie.

Dier experimenteel onderzoek toonde dat behandeling met een vasopressine antagonist de cyste groei remde en in sommige gevallen in regressie deed gaan.

Uit drie voorgaande studies blijkt dat ADPKD patiënten op tolvaptan reageren met potente vasopressine inhibitie wat een vertraging in de ontwikkeling van cystes in de nieren tot gevolg heeft.

Uit een nog lopende open-label studie met tolvaptan bij ADPKD patiënten blijkt dat de effectiviteit dosis afhankelijk is, maar ook dat de bijwerkingen toenemen naarmate de dosering verhoogd wordt. Aangezien de patiënten verschillend reageren, zal er in deze studie een titratieschema gehanteerd worden waarbij tolvaptan in drie weken getitreerd wordt van de laagst tot de hoogst getolereerde dosering volgens een doseringsschema van 45/15, 60/30 of 90/30 mg oraal, tweemaal daags toegediend. Op basis van de verdraagzaamheid zullen de doseringen tijdens de studie aangepast kunnen worden

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling:

- De werkzaamheid op lange termijn van tolvaptan evalueren bij ADPKD aan de hand van het percentage van niervolumewijziging (%) bij patiënten die met tolvaptan werden behandeld ten opzichte van diegenen die met placebo werden behandeld.

Secundaire doelstellingen:

- De werkzaamheid op lange termijn van tolvaptan evalueren bij ADPKD aan de hand van een samenstelling van klinische markers voor progressie van ADPKD (d.w.z. hypertensie, nierpijn, albuminurie en nierfunctie).
- De werkzaamheid op lange termijn van tolvaptan evalueren bij ADPKD met behulp van alleenstaande klinische markers van progressie van ADPKD.
- De veiligheid op lange termijn van tolvaptan evalueren aan de hand van standaard klinische metingen.

De farmacokinetische (PK), farmacodynamische (PD) en exploratieve parameters van tolvaptan evalueren bij ADPKD.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met

parallele groepen bij volwassen patiënten met ADPKD.

- Na de geschiktheid te hebben vastgesteld en na de beschikbare gegevens van het screenen van patiënten te hebben gecontroleerd met betrekking tot de aanvangspercentages wordt tolvaptan of placebo getitreerd van de laagst tot de hoogst getolereerde dosering wanneer die wordt gegeven volgens een verdeeld doseringsschema van 45/15, 60/30 of 90/30 mg oraal, tweemaal daags toegediend, bij het ontwaken en ongeveer 9 uur later en dit gedurende maximaal 36 maanden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Tolvaptan (met gebruikmaking van een sterkte van 15 of 30 mg) of overeenstemmend placebo (gerandomiseerd in een verhouding 2:1) wordt door de patiënt zelf gedurende 36 maanden toegediend in de vorm van orale tabletten, gegeven in een verdeelde dosis met een tussenperiode van ongeveer 9 uur en waarbij de eerste dosis bij het ontwaken wordt gegeven. De schema's bestaan uit 45/15, 60/30 en 90/30 mg van de standaardformulering van tolvaptan en worden getitreerd overeenkomstig de verdraagbaarheid. De behandeling overeenkomstig dit onderzoek duurt 3 jaar

## **Inschatting van belasting en risico**

Mogelijke bijwerkingen van tolvaptan, zie ook pagina 27-28 van het protocol en pagina 7-9 van het patiënteninformatieformulier versie 3.0

De meest voorkomende bijwerkingen van tolvaptan zijn dorst, droge mond, veelvuldig plassen en hoofdpijn.

Het afnemen van bloed kan een blauwe plek, een bloeding op de plek van de injectie en het vormen van een stolsel veroorzaken. In zeldzame gevallen kan een plaatselijke infectie ontstaan.

Sommige patiënten die daar gevoelig voor zijn kunnen zich in de MRI machine ongemakkelijk voelen.

Bij de MRI scan wordt gebruik gemaakt van sterke magneetvelden en radiogolven die niet tot extra stralenbelasting leiden.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Otsuka America Pharmaceutical

2440 Research Boulevard  
20850 Rockville  
US

## Wetenschappelijk

Otsuka America Pharmaceutical

2440 Research Boulevard  
20850 Rockville  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- \* GFR geschat op  $\geq 60$  mL/min
- \* Verwachte snelle progressieve niergroei (totaal volume  $\geq 750$  cc) aan de hand van magnetische kernspinresonantie (MRI) bij randomisatie

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Contra-indicaties voor de veiligheid waaronder: het niet naleven van de behandeling, onvoldoende of geen anti-conceptie maatregelen, zich niet bewust zijn van dorstprikkelers, ernstige allergische reacties op producten met een gelijksoortige chemische structuur.
- \* Contra-indicaties voor of interferentie met MRI-beoordelingen
- \* Gelijktijdige aandoeningen of het volgen van behandelingen die waarschijnlijk de beoordelingen beïnvloeden of de voltooiing van het onderzoek onmogelijk maken.
- \* Verboden gelijktijdige medicijnen/ behandelingen:
  1. Somatostatineagonisten
  2. Anti-sense RNA behandelingen
  3. Tolvaptan

4. Vasopressineantagonisten (bv. Mozavaptan, Vaprisol [conivaptan], lixivaptan; deze medicijnen/behandelingen zijn in Nederland nog niet beschikbaar)
5. Vasopressineagonisten (bv. desmopressine [DDAVP])
6. Decompressieve chirurgie van cysten.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 27-08-2007            |
| Aantal proefpersonen:   | 70                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                            |
|-----------------|--------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                               |
| Merknaam:       | nog niet geregistreerd voor deze indicatie |
| Generieke naam: | tolvaptan                                  |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 19-03-2007       |
| Soort:          | Eerste indiening |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 19-06-2007                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 24-07-2007                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 06-08-2007                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 13-03-2008                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 25-03-2010                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 16-12-2011                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |

## 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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

EUCTR2006-002768-24-NL

NCT00428948

NL13875.042.06