

# Een multicentrische, open label studie met doxercalciferolcapsules voor de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (SHPT) bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) in stadium 3 of 4.

Gepubliceerd: 03-10-2007 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Primair doel: Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van doxercalciferolcapsules ter behandeling van SHPT gedurende een periode van 52 weken bij patiënten met CNI in stadium 3 of 4. Secundair doel: Het evalueren van de werkzaamheid van...

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Nieraandoeningen (excl. nefropathieën) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31066

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Doxercalciferol voor behandeling sec. hyperparathyreoïdie CKD

### Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

een te hard werkende bijniersklier bij een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie, Hyperparathyreoïdie in stage 3 of 4 chronische nierinsufficiëntie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Genzyme

**Overige ondersteuning:** Farmaceutisch industrie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Chronische nierinsufficiëntie, Doxercalciferol, Open Label, Secundaire hyperparathyroidie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten:

- Incidentie van adverse events en serious adverse events.
- Veranderingen in bevindingen tijdens lichamelijke onderzoeken, vitale functies of laboratorium bepalingen.

Efficacy Eindpunt:

Het efficacy eindpunt is dat deel van de patiënten die voldoet aan de iPRH range (gedefinieerd als kleiner dan of gelijk aan 70 pg/mL (7,7 pmol/L) voor patiënten met stadium 3 en iPTH kleiner dan of gelijk aan 110 pg/mL (12,1 pmol/L) voor

The efficacy endpoint will be the proportion of patients meeting the iPTH target range (defined as iPTH less than or equal to 70 pg/mL (7.7 pmol/L) for Stage 3 patients and iPTH less than or equal to 110 pg/mL (12.1 pmol/L) for Stage 4 patients) during the Treatment Period.

### Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hectorol is geregistreerd in de VS sinds 1999. Er zijn sinds 1999 geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd in Chronisch Nierfalen (CKD), stadium 3, 4 of 5 bij een van de beschikbare formulaties. Er is slechts beperkte data beschikbaar over de veiligheid op de lange termijn.

In de klinische studies zijn totop heden patiënten 24 weken behandeld met Hectorol. Door het uitvoeren van deze open-label studie met één arm (doxercalciferol) zal de veiligheid en verdraagzaamheid van doxercalciferol worden bepaald gedurende een behandelperiode van 52 weken.

### Doel van het onderzoek

Primair doel: Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van doxercalciferolcapsules ter behandeling van SHPT gedurende een periode van 52 weken bij patiënten met CNi in stadium 3 of 4.

Secundair doel: Het evalueren van de werkzaamheid van doxercalciferolcapsules ter behandeling van SHPT gedurende een periode van 52 weken bij patiënten met CNi in stadium 3 of 4.

### Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, open label fase 3 studie bij patiënten met CNi in stadium 3 of 4. De studie bestaat uit een uitwasperiode (geen medicatie) van maximaal 5 weken gevolgd door een behandelperiode van 52 weken.

Schematisch overzicht

Periode: (uitwasperiode) (behandelperiode)

[

]X[ ]

Week: Screening 1 0 2 4 6 8 10 12 16 20 24  
28 36 44 52

Deelname

Uitwasperiode

Tijdens het screeningsbezoek wordt de studie aan de patiënt beschreven en moet een toestemmingsformulier worden ondertekend. Er wordt bekeken of de patiënt voldoet aan de deelnamecriteria.

De medische voorgeschiedenis van alle patiënten wordt nauwkeurig bekeken, evenals het gebruik van gelijktijdige medicatie. Er wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd en vitale functies worden gemeten. De volgende

laboratoriumonderzoeken worden uitgevoerd: zwangerschapstest in serum (indien van toepassing), klinisch chemisch serumonderzoek, hematologisch onderzoek, urineanalyse, bepaling van het intact parathyroïd hormoon (iPTH), gecorrigeerd serumcalcium, serumfosfaat, serumalbumine, calcium x fosfaatproduct (Ca x P) en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR).

Patiënten die actieve vitamine D (alfacalcidol, calcitriol of paricalcitol) gebruiken of worden behandeld met calcimimetica ondergaan, dienen deze behandeling te staken. Het bezoek in week 1 vindt in dat geval binnen 28 tot 35 dagen plaats.

Patiënten aan wie geen behandeling met actieve vitamine D of calcimimetica is voorgeschreven en die momenteel een stabiel nierdieet en/of een behandeling met fosfaatbinders (indien noodzakelijk) volgen, worden verzocht 7 (+/- 5 dagen) later terug te komen voor het bezoek in week 1.

Voorafgaand aan het bezoek in week 1 moeten alle deelnemers gedurende een periode van ten minste 28 dagen geen behandeling met actieve vitamine D of calcimimetica hebben gevolgd. Er wordt gecontroleerd of de deelnemer inderdaad aan alle deelnamecriteria voldoet. De volgende laboratoriumonderzoeken worden uitgevoerd: bepalingen van het iPTH, gecorrigeerd serumcalcium, serumfosfaat, serumalbumine, Ca x P en de verhouding calcium/creatinine in een afzonderlijk urinemonster.

#### Behandelperiode

In week 0 worden patiënten die voor deelname in aanmerking komen in de studie opgenomen. Er wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd en vitale functies worden gemeten. Tijdens het bezoek op uitgangsniveau in week 0 worden de volgende laboratoriumonderzoeken uitgevoerd: zwangerschapstest in serum en urine (indien van toepassing), klinisch chemisch serumonderzoek, hematologisch onderzoek, urineanalyse, bepalingen van het iPTH, gecorrigeerd serumcalcium, serumfosfaat, serumalbumine en Ca x P. Er wordt tevens een monster afgenomen dat wordt bewaard.

Tijdens de daaropvolgende behandelperiode van 52 weken bezoekt de patiënt het studiecentrum gedurende de eerste 12 weken om de 2 weken, daarna tot week 28 elke maand, en ten slotte elke twee maanden.

Het studiegeneesmiddel wordt aan de patiënten verstrekt en zij worden gevraagd de voorgeschreven dosis doxercalciferol dagelijks in te nemen. De dosis studiegeneesmiddel wordt naar behoefte getitreerd zodat de iPTH concentratie binnen de in de K/DOQI richtlijnen (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) vastgelegde streefwaarden blijft: voor patiënten met CNi in stadium 3, 35 70 pg/ml (3,85 7,7 pmol/l); voor patiënten met CNi in stadium 4, 70 110 pg/ml (7,7 12,1 pmol/l).

Tijdens alle bezoeken gedurende de behandelperiode worden de volgende bloedonderzoeken uitgevoerd: iPTH, gecorrigeerd serumcalcium, serumfosfaat, serumalbumine en Ca x P. Daarnaast wordt in week 24 een zwangerschapstest in serum uitgevoerd (indien van toepassing), wordt er een klinisch chemisch serumonderzoek en een hematologisch onderzoek uitgevoerd, en wordt er een urinemonster geanalyseerd. In week 52 of tijdens het bezoek in het kader van vroegtijdige beëindiging van deelname worden de volgende aanvullende laboratoriumonderzoeken uitgevoerd: zwangerschapstest in serum (indien van

toepassing), klinisch chemisch serumonderzoek, hematologisch onderzoek en urineanalyse. Er wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd en vitale functies worden gemeten.

Ongewenste/nadelige voorvallen en het gebruik van gelijktijdige medicatie worden vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot en met week 52 geregistreerd. Elk ernstig ongewenst/nadelig voorval dat binnen 30 dagen na voltooiing of beëindiging van de studie plaatsvindt, wordt gerapporteerd, ongeacht of dit voorval verband houdt met de behandeling. Dosering/route/toediening: zie samenvatting protocol.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Ongecontroleerde open-label studie: alle participerende patiënten ontvangen doxercalciferol.

## **Inschatting van belasting en risico**

Indien de patiënt wordt behandeld voor secundaire hyperparathyreoïdisme op het moment dat een onderzoeker de patiënt over de studie informeert, kan het zo zijn dat er een wash-out periode van 5 weken nodig is om voor deelname in de studie in aanmerking te komen. Hoewel in andere, vergelijkbare klinische studies wash-out perioden van 8 weken zijn aangehouden en er geen schadelijke effecten zijn waargenomen bij de patiënten die deelnamen, brengt een wash-out periode een potentieel risico met zich mee.

De kans bestaat dat doxercalciferol minder effectief en/of minder goed wordt verdragen, of een grotere kans op bijwerkingen geeft dan de behandeling die patiënt onderging voordat werd begonnen met de wash-out periode.

Doxercalciferol zou alle, sommige of geen enkele van de onderstaande bijwerkingen kunnen veroorzaken. Daarnaast bestaat er altijd het risico op het optreden van ongewone of tot nu toe onbekende bijwerkingen.

De belangrijkste bijwerkingen van doxercalciferol kunnen te hoge calcium- en/of fosfaatspiegels in het bloed zijn of een te lage parathyroïdhormoonspiegel in het bloed. Te veel calcium in het bloed gedurende een lange periode kan leiden tot verharding van zachte weefsels, inclusief het hart en de slagaders, en te veel fosfaat in het bloed gedurende een lange periode kan de symptomen van hyperparathyroïdie verergeren. Als de parathyroïdhormoonspiegel in het bloed te laag blijft, kan dit bij dialysepatiënten leiden tot adynamische botziekte.

Gezien de werking van doxercalciferol mag het middel niet in combinatie met geneesmiddelen die magnesium of aluminium bevatten, zoals binders op basis van magnesium of aluminium, worden gebruikt.

De risico's die zijn verbonden aan bloedafname uit een ader kunnen pijn, bloeditstoringen en in zeldzame gevallen een infectie op de injectieplaats in de betreffende arm omvatten. Sommige mensen kunnen last krijgen van een licht gevoel in het hoofd, misselijkheid of flauwvallen.

## Contactpersonen

### Publiek

Genzyme

Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nederland

### Wetenschappelijk

Genzyme

Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nederland

## 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. Een man of vrouw van 18 jaar of ouder.
2. CNI in stadium 3 of 4. Hierbij geldt voor CNI in stadium 3 dat de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), berekend m.b.v. de vereenvoudigde MDRD formule (Modification of Diet in Renal Disease), bij het screeningsbezoek tussen 30 en 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> moet liggen en voor CNI in stadium 4 tussen 15 en 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
3. iPTH > 70 pg/ml (> 7,7 pmol/l) voor patiënten met CNI in stadium 3 of iPTH > 110 pg/ml (> 12,1 pmol/l) voor patiënten met CNI in stadium 4.

4. De patiënt is naar het inzicht van de onderzoeker bereid en in staat het protocol voor de behandeling met fosfaatbinders na te leven (indien van toepassing).
5. De patiënt is bereid en in staat een al eerder begonnen behandeling met actieve vitamine D (bijv. alfacalcidol, calcitriol of paricalcitol) en/of een behandeling met calcimimetica gedurende 28 dagen voorafgaand aan week 1 te staken en dit gedurende de hele studie vol te houden.
6. De patiënt is bereid en in staat tot ondertekening en datering van een toestemmingsformulier.
7. Indien de patiënt in de vruchtbare leeftijd is, moet zij bereid zijn gedurende de gehele studie een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Hieronder vallen barrièremethoden, hormonen of intra uteriene anticonceptiva.
8. De patiënt bezit het inzicht en de bereidheid om bij alle bezoeken en onderzoeksprocedures de instructies van het studiepersoneel op te volgen.

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

1. iPTH waarde > 700 pg/ml (> 77,0 pmol/l) bij het bezoek in week 1.
2. Gecorrigeerd serumcalcium > 10,0 mg/dl (> 2,5 mmol/l) in week 1.
3. Serumfosfaat > 5,0 mg/dl (> 1,61 mmol/l) in week 1.
4. Patiënten die naar de mening van de onderzoeker momenteel lijden aan slecht gecontroleerde diabetes mellitus, slecht gecontroleerde hypertensie of actieve vasculitis, besmet zijn met HIV of een andere klinisch significante, onstabiele medische aandoening vertonen.
5. Patiënten bij wie tijdens het screeningsbezoek een abnormale leverfunctie wordt geconstateerd, d.w.z. een waarde voor alanine aminotransferase (ALT) c.q. aspartaat aminotransferase (AST) die drie keer hoger is dan de bovengrens van normaal.
6. Patiënten bij wie naar het inzicht van de onderzoeker sprake is van een snel verslechterende nierfunctie.
7. Patiënten bij wie de verhouding calcium/creatinine in een afzonderlijk urinemonster in week 1 meer bedraagt dan 0,2.
8. Patiënten met malabsorptie, ernstige chronische diarree of een ileostoma.
9. Patiënten bij wie er aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van actieve maligniteiten, met uitzondering van basaalcelcarcinomen in de huid. Een voorgeschiedenis van kanker vormt geen uitsluitingscriterium.
10. Patiënten die allergische reacties vertonen op een geneesmiddel die, naar het inzicht van de onderzoeker, wijzen op een verhoogde kans op overgevoeligheid voor een behandeling met vitamine D.
11. Patiënten die actief ethanol of verdovende middelen gebruiken, met uitzondering van tabak.
12. Patiënten die binders op basis van aluminium of magnesium gebruiken.
13. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
14. Patiënten die naar verwachting binnen 12 maanden vanaf week 0 worden gedialyseerd of een niertransplantatie ondergaan.
15. Patiënten die in de 30 dagen voorafgaand aan de screening zijn behandeld met een

onderzoeksgeneesmiddel.

16. Patiënten die in het verleden een niertransplantatie hebben ondergaan.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 3                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Nederland               |                      |
| Status:                 | Werving gestopt      |
| (Verwachte) startdatum: | 01-11-2007           |
| Aantal proefpersonen:   | 35                   |
| Type:                   | Verwachte startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| Soort:          | Geneesmiddel    |
| Merknaam:       | Hectorol        |
| Generieke naam: | doxercalciferol |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 03-10-2007                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 21-11-2007                                                                              |

Soort: Eerste indiening  
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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2007-001043-22-NL |
| CCMO     | NL19634.068.07         |