

Een fase 2a, single-center studie naar de renale hemodynamische effecten, de veiligheid en farmacokinetiek/farmacodynamiek op korte termijn van oraal Tolvaptan bij patiënten met autosomaal-dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) in verschillende stadia van nierfunctie

Gepubliceerd: 26-07-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van het effect van meerdere doses Tolvaptan op de nierfunctie bij patiënten met autosomaal-dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) in verschillende stadia van de nierfunctie. Daarnaast wordt ook onderzocht...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34527

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2a studie bij volwassen patienten 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: Covance

Overige ondersteuning: De Sponsor; Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization; Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADPKD, Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte, Fase 2, Tolvaptan, Vasopressine V2 receptor antagonist

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Farmacodynamiek:

GFR die bepaald wordt door iothalamaatklaring, ERPF die bepaald wordt door hippuranklaring en filtratiefraction (GFR/ERPF).

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacodynamiek:

Urineconcentratie van natrium, kalium, osmolen, creatinine, ureum, urinezuur, aldosteron, albumine en urinevolume.

De berekende urine-uitscheiding van natrium, kalium, creatinine, ureum, urinezuur, albumine en aldosteron.

Serum- of plasmaconcentratie van natrium, kalium, osmolen, creatinine, ureum, urinezuur, albumine, cystatine C, actieve plasmarenine, copeptin en aldosteron.

De berekende klaring van vrij water, natrium, kalium, osmolen, creatinine, ureum en urinezuur en de fractionele klaring van vrij water, natrium, kalium,

ureum en urinezuur tot de creatinineklaring.

De berekende verhouding van urine albumine tot de creatinine.

Gemiddelde arteriële bloeddruk.

Korte termijnveranderingen in totaal niervolume (TKV) als procentuele

verandering ten opzichte van de baseline bij het laatste behandlingsbezoek (na

ongeveer drie weken behandeling) en bij het bezoek na het einde van de

behandeling (na ongeveer 3 weken zonder behandeling) gemeten met behulp van MRI.

- Veiligheid:

Ongewenste voorvallen (AE's), vitale functies, klinische laboratoriumtests,

lichamelijke onderzoeken en elektrocardiogrammen (ECG's).

- Farmacokinetiek:

Piekplasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot piekplasmaconcentratie (t_{max}) en gebied

onder de concentratie-tijdcurve berekend tot de tijd van de laatste

waarneembare concentratie (AUC_t*) van Tolvaptan en de metabolieten daarvan

(DM-4103 en DM-4107) in plasma.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (OPDC) onderzoekt een experimenteel geneesmiddel met de naam tolvaptan (de *studiemedicatie*).

Een experimenteel geneesmiddel is een geneesmiddel dat wordt onderzocht om te worden goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en het EMA (Europees Geneesmiddelenbureau).

Tolvaptan (Samsca®) is een geneesmiddel dat in 2009 is goedgekeurd voor gebruik

in de Verenigde Staten bij patiënten met bepaalde types hyponatriëmie (hypervolemische en euvolemische hyponatriëmie). Bij hyponatriëmie is sprake van een laag gehalte natrium (zout) in het bloed. Tolvaptan (Samsca®) is in 2009 in de Europese Unie goedgekeurd voor de behandeling van een ander type hyponatriëmie (hyponatriëmie als gevolg van het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)).

De studiemedicatie is in de Verenigde Staten of in een ander land nog niet goedgekeurd voor het behandelen van autosomaal-dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD). ADPKD is een ziekte die leidt tot niercysten (te vergelijken met ballonnen waar vloeistof in zit), een verslechterende nierfunctie en bloed in de urine, nierpijn, hoge bloeddruk, nierstenen, nierinfecties en cysten in de hersenen of andere delen van het lichaam. Tolvaptan wordt onderzocht als mogelijke behandeling voor ADPKD. Bij mensen met ADPKD reageren de nieren abnormaal op het hormoon vasopressine dat betrokken kan zijn bij de ontwikkeling of groei van cysten. Tolvaptan verstoort de effecten van vasopressine op de nieren en lijkt bij chronisch gebruik de cystegroei bij dieren met ADPKD te blokkeren. De hoop bestaat dat bij mensen vergelijkbare effecten zullen worden waargenomen. Uit tests zal blijken hoe effectief tolvaptan is bij het behandelen van ADPKD.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van het effect van meerdere doses Tolvaptan op de nierfunctie bij patiënten met autosomaal-dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) in verschillende stadia van de nierfunctie. Daarnaast wordt ook onderzocht welke de renale hemodynamische korte termijneffecten en veiligheid van tolvaptan zijn.

PRIMAIR DOEL is het bepalen van het effect van maximaal verdragen doses Tolvaptan bij steady-state op de gemeten glomerulusfiltratiesnelheid (GFR), effectieve nierplasmastroom (effective renal plasma flow of ERPF) en filtratiefraction bij patiënten met ADPKD, onder wie patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

SECUNDAIRE DOELEN zijn:

- Beoordelen van de renale hemodynamische korte termijn veiligheid van Tolvaptan
- Bepalen van het effect van Tolvaptan op de urineconcentratie en uitscheiding van natrium, kalium, osmolen, creatinine, ureum, urinezuur, aldosteron en albumine en de verhouding van de urineconcentratie van albumine/creatinine, de plasma- of serumconcentratie van natrium, kalium, osmolen, creatinine, ureum, urinezuur, albumine, cystatine C, actief plasma renine, copeptine en aldosteron, de klaring van vrij water, natrium, kalium, osmolen, creatinine, ureum en urinezuur en de fractionele klaring van vrij water, natrium, kalium, ureum en urinezuur ten opzichte van de creatinineklaring
- Bepalen van het effect van Tolvaptan op de gemiddelde arteriële bloeddruk
- Karakteriseren van de plasmaconcentratie van Tolvaptan en de metabolieten daarvan (DM-4103 en DM-4107)

- Bepalen van de korte termijneffecten van Tolvaptan op het totale niervolume (TKV) als gemeten door veranderingen ten opzichte van de baseline

Onderzoeksopzet

Dit is een monocenter, sequentioneel onderzoek van het effect van meerdere doses Tolvaptan op de nierfunctie bij patiënten bij wie ADPKD is vastgesteld.

Aan dit onderzoek nemen maximaal 36 mannelijke en vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 70 jaar, zonder eerdere blootstelling aan tolvaptan, deel.

De geïncludeerde groep wordt ingedeeld naar de geschatte glomerusfiltratiesnelheid met behulp van de MDRD (4 variable modification of diet in renal disease)-vergelijking (Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. Ann Intern Med, 1999; 130:461-470), met 3 strata:

- 1) $> 60 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$
- 2) $30\text{-}60 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$
- 3) $< 30 \text{ mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2$.

Elk stratum zal minimaal 6 en maximaal 12 patiënten omvatten.

Tijdens de behandelingsfase van 3 weken krijgt elke patiënt aanvankelijk 1 week lang dagelijks een gesplitste dosis van 45/15 mg Tolvaptan, met de grootste dosis iedere dag bij het opstaan, gevolgd door de kleinere dosis ongeveer 8 uur later. Als de patiënt deze dosis verdraagt, wordt de dagelijkse gesplitste dosis verhoogd tot 60/30 mg gedurende een week, gevolgd door een dagelijkse gesplitste dosis van 90/30 mg in de week daarna indien deze wordt verdragen.

Deelname aan de studie zal voor elke patiënt maximaal 12 weken duren: een screeningperiode van 2 tot 42 dagen, een behandelingsperiode van 3 weken en een periode van 3 weken na de behandeling.

De verwachte duur van dit onderzoek vanaf het screenen van de eerste patiënt tot het voltooien van de studie door de laatste patiënt bedraagt 12 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de behandelingsfase van 3 weken krijgt elke patiënt 1 week lang dagelijks een gesplitste dosis van 45/15 mg Tolvaptan, met de grootste dosis iedere dag bij het opstaan, gevolgd door de kleinere dosis ongeveer 8 uur later. Als de patiënt deze dosis verdraagt, wordt de dagelijkse gesplitste dosis verhoogd tot 60/30 mg gedurende een week, gevolgd door een dagelijkse gesplitste dosis van 90/30 mg in de week daarna indien deze wordt verdragen.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van tolvaptan, zie ook pagina 20-21 van het protocol en

pagina 7-10 van de patienteninformatiebrief.

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

Vaak gemelde klachten (bij ten minste 3% van alle deelnemers) tijdens studies naar tolvaptan omvatten: verergerd hartfalen bij personen die reeds hartfalen hadden, misselijkheid, toegenomen urineren (qua frequentie en volume), duizeligheid, verstopping, lage bloeddruk, zachte ontlasting, vermoeidheid, slaapproblemen, pijn in de borstkas, verhoogde concentratie kalium in het bloed, verlaagde concentratie kalium in het bloed, lage bloedtelling, nier- of blaasinfectie, onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren), verhoogde concentratie creatinine in het bloed (een afvalproduct dat naar de nieren gaat om te worden gefilterd), braken, hoesten, snelle hartslag, verslechtering van de nierfunctie, longinfectie, zwelling van de armen of benen, pijn in de buik, rug, armen of benen, verhoogde concentratie urinezuur in het bloed en kortademigheid. Deze bijwerkingen kunnen wel of niet worden veroorzaakt door tolvaptan.

Een van de onderdelen van dit onderzoek is het nierfunctieonderzoek. Dit onderzoek wordt routinematig in het UMCG uitgevoerd om de nierfunctie te bepalen en er is dus uitgebreide ervaring met dit onderzoek. Voor het nierfunctie-onderzoek krijgt de patiënt een infuus. Via dit infuus krijgt de patiënt als *priming solution* een lage dosis isotopen in een oplossing toegediend (0,4 ml/kg). In deze oplossing is 0.04 MBq 125I-iothalamaat en 0.03 MBq 131I-hippuran met 0.6 MBq 125I-iothalamaat opgelost in NaCl 0,9%. Daarna loopt in het infuus een lagere dosering isotopen (0,015 MBq 125I-iothalamaat en 0,02 MBq 131I-hippuran). Totaal ligt de patiënt gedurende 5,5 uur aan het infuus. 1,5 uur na de eerste toediening is er sprake van steady state van de concentratie iothalamaat en hippuran. Daarna wordt er ieder uur bloed afgenomen en iedere twee uur de urine opgevangen om hierin de straling te meten. Risico's van dit onderzoek zijn minimaal (risico op hematoomvorming op injectieplaats en flebitis). De totale dosis isotopen die gebruikt wordt voor dit onderzoek is zo laag dat het een lagere dosis straling betreft dan wanneer er een thoraxfoto gemaakt wordt. Er is dus geen sprake van een vergroot stralingsrisico voor de patiënt.

Op de plek waar het bloed wordt afgenomen kan sprake zijn van lichte pijn, blauwe plekken en zwelling. In zeldzamere gevallen kunt u flauwvallen en kan de afnameplaats geïnfecteerd raken.

Bij het MRI onderzoek kunnen in zeldzame gevallen voorkomen: lokale ontsteking, irritatie, allergische reactie (op de plaats van het inspuiten van de contrastvloeistof). Sommige patienten kunnen zich in de MRI machine ongemakkelijk voelen.

Contactpersonen

Publiek

Covance

Marcel Thirylaan 77
1200 Brussel
BE

Wetenschappelijk

Covance

Marcel Thirylaan 77
1200 Brussel
BE

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)

Dit onderzoek wordt gestart bij patiënten met een geschatte GFR >30 ml/min*1,73 m². Andere belangrijke inclusiecriteria zijn: bevestigde diagnose van ADPKD, body mass index van <35 kg/m², in goede gezondheid zijn zoals vastgesteld door het nagaan van: de medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, biochemische waarden van serum en urine, bloedonderzoek. Zie protocol pagina 29.

Na bepaling van de effecten bij patiënten met een geschatte GFR >30 ml/min*1,73 m² worden patiënten met een geschatte GFR <30 ml/min*1,73 m² als geschikt toegelaten. Zo

nodig worden uit het onderzoek teruggetrokken patiënten vervangen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Personen met eerdere blootstelling aan tolvaptan
 - Personen die recentelijk (gedurende de voorbije 6 maanden) een nieroperatie hebben ondergaan
 - Personen met een andere cysteuze nieraandoening dan ADPKD (bv. nierkanker)
 - Veiligheidscontra-indicaties omvattend: niet-naleven van de richtlijnen voor het gebruik van voorbehoedsmiddelen, gebrek aan dorstgevoel, ernstige allergische reacties op bestanddelen met dezelfde chemische structuur als tolvaptan, significante risicofactoren voor een andere vorm van nierfalen dan ADPKD (bv. gevorderd diabetes), een geschiedenis van significante bloedstollingsstoornissen, onevenwichtige waarden wat betreft de electrolyten, laag bloedvolume, klinisch significante anemie, een geschiedenis van middelenmisbruik, ongecontroleerde hoge bloeddruk.
 - Contra-indicaties voor of interferentie met MRI-beoordelingen
- Zie protocol pagina 30 voor gedetailleerde informatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2011
Aantal proefpersonen:	36
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:	26-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2013
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	ID
EudraCT	EUCTR2010-019025-33-NL
CCMO	NL32771.042.10