

Multi-center, open-label, vervolgstudie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van regimes met orale Tolvaptan-tabletten bij proefpersonen met autosomaal-dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD)

Gepubliceerd: 21-06-2010 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Deze vervolgstudie is bedoeld om de mogelijke voordelen en veiligheid op de lange termijn vast te stellen van tolvaptan. Tijdens deze studie krijgen alle deelnemers tolvaptan. PRIMAIR DOEL is aantonen of tolvaptan de ADPKD-progressie wijzigt gemeten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39149

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Open-label vervolgstudie 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, Phase 3b, Tolvaptan, Vasopressin V2 receptor antagonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor proefpersonen opgenomen uit protocol 156-04-251, diegenen die eerder met tolvaptan zijn behandeld (alle dosissen gecombineerd), vergelijken met proefpersonen die eerder met placebo zijn behandeld, ziekte wijziging gemeten aan de hand van:

- Procentuele verandering ten opzichte van de baseline van 156-04-251 in totaal niervolume (TNV) in maand 24 in onderzoek 156-08-271 vergeleken met de procentuele verandering in TNV in maand 36 in 156-04-251 gemeten met beeldvorming met magnetische resonantie (MRI)

vervolgens

- Verandering in de nierfunctie (100x1/serumcreatinine mg/dl) in maand 24 in onderzoek 156-08-271 vergeleken met de verandering vanaf het einde van de

titratie in de nierfunctie in maand 36 in protocol 156-04-251.

Secundaire uitkomstmaten

Bij proefpersonen opgenomen uit protocol 156-04-251 die eerder met placebo zijn behandeld:

- Verandering in de jaarlijkse TNV-slope bij overschakeling naar tolvaptan
- Verandering in de jaarlijkse slope van de nierfunctie ($100 \times 1/\text{serumcreatinine}$ mg/dl) bij overschakeling naar tolvaptan

Voor alle proefpersonen die in dit onderzoek worden opgenomen:

- Verandering in TNV ten opzichte van de baseline volgens blootstellingsgroep:
- Verandering in de nierfunctie aan het einde van de titratie ($100 \times 1/\text{serumcreatinine}$ mg/dl) volgens blootstellingsgroep
- Voor proefpersonen die aan de baseline van dit onderzoek bloeddrukverlagende middelen gebruiken, het percentage met een aanhoudende verlaging van de bloeddruk (BD) leidend tot een blijvende verlaging van de bloeddrukverlagende middelen vergeleken met de baseline (tijdens het gebruik van het experimentele product) bij het bezoek in maand 12 en 24 voor proefpersonen met hoge bloeddruk.

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 nuttig tolvaptan is bij het behandelen van ADPKD.

Doel van het onderzoek

Deze vervolgstudie is bedoeld om de mogelijke voordelen en veiligheid op de lange termijn vast te stellen van tolvaptan. Tijdens deze studie krijgen alle deelnemers tolvaptan.

PRIMAIR DOEL is aantonen of tolvaptan de ADPKD-progressie wijzigt gemeten aan de hand van veranderingen ten opzichte van de baseline (van onderzoek 156-04-251) in het totale niervolume (TNV) en de nierfunctie.

De ziektewijziging wordt aangetoond door het handhaven van de behandelingsgroepsverschillen (met tolvaptan behandelde proefpersonen versus met placebo behandelde proefpersonen), waargenomen aan het einde van onderzoek 156-04-251 en vergeleken met het einde van onderzoek 156-08-271.

SECUNDAIRE DOELEN zijn:

- Bepalen of, voor met placebo behandelde proefpersonen uit onderzoek 156-04-251, de jaarlijkse veranderingssnelheid (helling) in TNV en nierfunctie verandert bij de overschakeling van placebo naar tolvaptan.
- De blootstelling-responsrelatie onderzoeken bij alle in dit onderzoek studie opgenomen proefpersonen op veranderingen in TNV, nierfunctie en hoge bloeddruk.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multicenter, open-label, vervolgonderzoek bij volwassen proefpersonen met ADPKD die gedurende tenminste 24 maanden zijn behandeld met gedeelde dosissen tolvaptan.

Tijdens deze vervolgstudie krijgen alle deelnemers tolvaptan.

Tolvaptan (orale tabletten van 15 of 30 mg) wordt door de proefpersoon zelf ingenomen in gedeelde dosissen met een tussentijd van ongeveer 9 uur, de eerste dosis bij het opstaan, gedurende minimaal 24 maanden en maximaal 60 maanden.

De schema's omvatten 45/15, 60/30 en 90/30 mg tolvaptan.

Alle proefpersonen worden getitreerd naar de laatste toegewezen dosisgroep van hun vroegere onderzoek.

Tijdens het onderzoek kunnen de proefpersonen de dosis verhogen, verlagen of dezelfde dosis aanhouden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tolvaptan (orale tabletten van 15 of 30 mg) wordt door de proefpersoon zelf ingenomen in gedeelde dosissen met een tussentijd van ongeveer 9 uur, de eerste dosis bij het opstaan, gedurende minimaal 24 maanden en maximaal 60 maanden. De schema's omvatten 45/15, 60/30 en 90/30 mg tolvaptan. Alle proefpersonen worden getitreerd naar de laatste toegewezen dosisgroep van hun vroegere onderzoek. Tijdens het onderzoek kunnen de proefpersonen de dosis verhogen, verlagen of dezelfde dosis aanhouden. De proefpersoon krijgt een behandeling van ten minste 24 maanden + 7 dagen follow-up. De proefpersonen mogen hun deelname aan het onderzoek voortzetten tot de laatste proefpersoon zijn of haar bezoek in maand 24 bezoek heeft afgelegd, tot maximaal 60 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van tolvaptan, zie ook pagina 23-25 van het protocol en pagina 8-10 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.

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 patiënten kunnen zich in de MRI machine ongemakkelijk voelen.

Zoals vermeld in IB v17 heeft Tolvaptan volgens de nieuwe informatie geen negatief effect op de veiligheid of fysieke of mentale integriteit van patiënten maar kan wel de veiligheid verhogen van patiënten met een voorgeschiedenis van jicht.

Contactpersonen

Publiek

Covance

Marcel Thirylaan 77
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

Covance

Marcel Thirylaan 77
Brussels 1200
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)

- Volledig afgeronde deelname aan een fase 1, 2, of 3 tolvaptan ADPKD studie of nierinsufficiëntiestudie, met een bevestigde diagnose van ADPKD.
- Geschatte GFR groter dan of gelijk aan 30 mL/min/1.73 m² binnen 30 dagen vóór inclusie in de studie, of mits gedocumenteerde goedkeuring door de medical monitor vóór inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Veiligheidscontra-indicaties omvattend: therapie-ontrouw, niet-naleving van de richtlijnen voor het gebruik van voorbehoedsmiddelen, gebrek aan dorstgevoel, ernstige allergische reacties op bestanddelen met dezelfde chemische structuur als tolvaptan
- Contra-indicaties voor of interferentie met MRI-beoordelingen
- Gelijktijdige aandoeningen of therapieën die de eindpuntbeoordeling vermoedelijk zullen vertekenen of de voltooiing van het onderzoek in de weg staan (Uitsluitend uitsluiting op basis van analyse van de werkzaamheid)

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:	15-02-2011
Aantal proefpersonen:	96
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:	21-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2015
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

CCMO

ID

EUCTR2010-018401-10-NL

NL32308.042.10