

Een open-label, multicentrische, gerandomiseerde, 3-armige studie om de comparatieve werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van intraveneus ferricarbonylmaltose (Ferinject® hoog- en laaggedoseerde doseringsschema*s) versus oraal ijzer voor de behandeling van ijzergebreksanemie bij patiënten met een non-dialyse-afhankelijke chronische nieraandoening.

Gepubliceerd: 03-06-2010 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Beoordelen van de werkzaamheid op lange termijn van FCM (door middel van ferritine streefniveaus om dosering te bepalen) of oraal ijzer om het gebruik van erythropoïetische stimulerende agent (ESA) te vertragen en/of te verminderen en/of andere...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ijzer- en sporenelementenmetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39180

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIND-CKD

Aandoening

- Ijzer- en sporenelementenmetabolismestoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

ijzergebreksanemie bij patiënten met een non-dialyse-afhankelijke chronische nieraandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vifor Pharma - Vifor (International) Inc.

Overige ondersteuning: Vifor pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische nieraandoening, ijzergebreksanemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Tijd tot het begin van andere anemiebehandeling (bijv. ESA of transfusie)

door middel van Kaplan-Meier overlevingsanalyses.

Secundaire uitkomstmaten

* Cumulatieve ESA-behoefte gedurende de studieperiode.

* Percentage patiënten dat op enig moment tijdens de studie een transfusie nodig heeft.

* Cumulatieve ijzerbehoefte en aantal ijzertoedieningen tijdens de studieperiode.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een chronische nieraandoening (CKD) betekent progressief verlies van nierfunctie gedurende een periode van maanden of jaren met bekende complicaties waaronder anemie en cardiovasculaire ziektes [1,2]. Anemie (matige of ernstige) draagt bij tot een groot deel van de morbiditeit en verlaagde levenskwaliteit (QoL) die geassocieerd wordt met CKD en patiënten hebben vaak last van moeheid, angina, verminderde inspanningstolerantie, congestief hartfalen, duizeligheid en een slechte eetlust [3]. Uit recente evaluaties is geschat dat meer dan tweederde van de CKD-patiënten tot 12 maanden vóór dialyse, periodes van anemie hebben [4].

Verder is de hypothese geopperd dat de anemie- tenminste voor een deel- te wijten kan zijn aan ijzergebrek. Data van Fishbane, et al [5] laat zien dat tot 59% van alle mannen en 73% van alle vrouwen ijzergebrek hebben terwijl Gotloib, et al [6] een kleinere studie uitvoerde bij CKD-patiënten die aantoonde dat 46 van de 47 met een hemoglobine (Hb) <12 g/dL geen aanwijzingen hadden van ijzerdeposities in het beenmerg.

Macdougall [7] heeft recentelijk gerapporteerd dat ijzerdeficiëntie bij CKD het gevolg is van een combinatie van onderstaande:

- * Verlaagde inname van ijzer met de voeding;
- * Verminderde gastro-intestinale (GI) absorptie van ijzer door over-activiteit van hepcidine;
- * Medicamenten zoals omeprazol of fosfaatbinders.

Anemie bij CKD wordt van oudsher behandeld met een combinatie van erythropoïese-stimulerende agentia (ESA*s) en ijzertherapie, hoewel de relatieve bijdrage van elke strategie op zich onduidelijk blijft. Na 2 recente ontwikkelingen zijn er vragen gerezen betreffende het evenwicht tussen ESA*s en ijzertherapie: (i) veiligheidsvraagstukken betreffende ESA*s, met name in hoge dosering; en (ii) een nieuwe hypothese die suggereert dat de versterkte trombogenesis met ESA*s veroorzaakt kan worden door een ijzerdeficiëntie waardoor er meer bloedplaatjes ontstaan [8].

Ijzerbehandeling geschiedt onder andere door middel van orale en intraveneuze (i.v.) preparaten. De absorptie van orale ijzerinname is slecht waarbij er meer ongewenste bijwerkingen zijn en er vaak medicatieontrouw bij de patiënten bestaat. Hoewel er vele preparaten bestaan voor i.v. toediening van ijzer, zijn er wezenlijke verschillen in profiel, in het totaal ijzer dat per infusie toegediend kan worden en in de infusieduur. Sinds kort maken nieuwe producten zoals ferricarboxymaltose (FCM) het mogelijk dat hogere doseringen ijzer sneller afgegeven kunnen worden.

Hoewel anemie ook behandeld kan worden middels transfusies moet dit vermeden worden teneinde het risico op humaan leukocyten- antigeen-sensitisatie te vermijden. [9].

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de werkzaamheid op lange termijn van FCM (door middel van

ferritine streefniveaus om dosering te bepalen) of oraal ijzer om het gebruik van erythropoiesis stimulating agent (ESA) te vertragen en/of te verminderen en/of andere mogelijke anemiebehandelingen bij NDD-CKD-patiënten met ijzergebreksanemie (IDA).

Onderzoeksopzet

Open-label, multicentrische, gerandomiseerde, 3-armige studie om het gebruik te beoordelen van FCM (door middel van ferritine streefniveaus om dosering te bepalen) of oraal ijzer om ESA-gebruik te vertragen en/of te verminderen bij NDD-CKD-patiënten met IDA.

Na een initiële screeningsperiode (max. 4 weken) worden geschikte patiënten gerandomiseerd (1:1:2) tot 1 van de volgende 3 therapiegroepen voor een periode van 52 weken.

a) Hoge dosering (1.000 mg ijzer) intraveneus FCM gericht op een ferritine-niveau van 400-600 mcg/l.

b) Lage dosering (200 mg ijzer) intraveneus FCM gericht op een ferritine-niveau van 100-200 mcg/l.

c) Dagelijks oraal ijzer (200 mg elementair ijzer).

In de eerste 8 weken (na de eerste therapiedosis ijzer), dienen patiënten geen ESA-transfusie te krijgen, of een andere behandeling voor de beheersing van het hemoglobine(Hb)-niveau te ondergaan. Als na deze beginperiode van 8 weken het Hb onder 10 g/dl komt, dient/dienen er (een) extra behandeling(en) voor de beheersing van anemie gegeven te worden volgens instellingsrichtlijnen om het Hb binnen het toegepaste richtlijn bereik te krijgen en te behouden. Ook andere therapieën zijn toegestaan.

Randomisatie zal per land gestratificeerd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A: FCM > Hoge dosering Dag 0: 1.000 mg ijzer in de vorm van FCM (patiënten >66 kg krijgen een dosis van 500 mg op dag 0 en 7). Week 4-52 (dosering elke 4 weken $\pm$ 4 dagen met laatste dosis in week 48): 1.000 mg ijzer in de vorm van FCM (patiënten >66 kg ontvangen een dosis van 500 mg op de dag van consult en 500 mg 1 week later) als ferritine <200 mcg/l. Als het ferritine-niveau tussen 200 en <400 mcg/l is, dient er een dosis van 500 mg ijzer in de vorm van FCM toegediend te worden. Geen dosis toedienen als ferritine-niveau >400 mcg/l. Arm B: FCM > Lage dosering Dag 0: 200 mg ijzer als FCM. Week 4-52 (dosering elke 4 weken $\pm$ 4 dagen met laatste dosis in week 48): 200 mg ijzer in de vorm van FCM als ferritine is <100 mcg/l. Geen dosis toedienen als ferritine-niveau >100 mcg/l. Voor zowel arm A als arm B geldt: Ferinjectdosering alleen starten als transferrinesaturatie (TSAT) <40%. Voor patiënten met TSAT >35% uit een voorafgaande beoordeling (beëindigd >10 dagen voor de geplande dag waarop Ferinject toegediend wordt) niet doseren tot TSAT bevestigd <40% is. Arm C: Dagelijks oraal ijzer Week 0-52: 200 mg elementair ijzer/dag oraal. Volledige doseringsdetails en toedieningsmethode voor FCM staan beschreven in het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E9 voor een Nederlandstalige samenvatting van de risico's van de studiemedicatie.

Enkele bekende risico's die gerelateerd kunnen zijn aan de procedure van bloedafname, hoewel ze zelden voorkomen, zijn pijn, bloedingen, duizeligheid, flauwvallen, een blauwe plek of een infectie (flebitis) op de plaats waar de naald ingebracht is om het bloed af te nemen.

Het is niet bekend of het onderzoeksmedicijn schadelijk is voor ongeboren kinderen of kinderen die borstvoeding krijgen; daarom mogen vrouwelijke patiënten niet zwanger zijn of borstvoeding geven.

Contactpersonen

Publiek

Vifor Pharma - Vifor (International) Inc.

Vifor Pharma Inc., Flughafenstrasse 61
Glattbrugg CH-8152
CH

Wetenschappelijk

Vifor Pharma - Vifor (International) Inc.

Vifor Pharma Inc., Flughafenstrasse 61
Glattbrugg CH-8152
CH

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. Leeftijd minimaal 18 jaar.
2. NDD-CKD-patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiewaarde (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² berekend door dieetmodificatie bij nieraandoeningen (MDRD).
3. NDD-CKD-patiënten met een eGFR-verlies ≥ 12 ml/min/1,73 m² per jaar en een voorspelde eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² in 12 maanden. Het eGFR verlies, gedefinieerd als ≥ 12 mL/min/1.73 m² per jaar zou gebaseerd moeten worden op minimaal 2 geschikte representatieve waarden over minimaal 4 weken voor de randomisatie, het liefst 3 waarden in minimaal 3 maanden. Als het voorspelde eGFR verlies ≥ 12 mL/min/1.73 m² per jaar is mag de patient worden geïncludeerd (*).
De voorspelde eGFR van ≥ 15 mL/min/1.73 m² bij 12 maanden zou geschat moeten worden gebaseerd op eerdere eGFR waarden.
Als er meer dan 3 eGFR waarden beschikbaar zijn in de 2 jaar voorafgaand aan randomisatie, moet het voorspelde eGFR na 12 maanden berekend worden door gebruik te maken van 3 geschikte representatieve waarden (die ook worden genoteerd in het CRF).
4. Elke enige Hb tussen 9 en 11 g/dl binnen 4 weken voor randomisatie. N.B. Gemeten waarden in het kader van de standaardbehandeling mogen gebruikt worden.
5. Elke enige serum ferritine <100 mcg/l of <200 mcg/L met TSAT $<20\%$ binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie. N.B. Metingen die gedaan worden in het kader van de standaardbehandeling mogen worden gebruikt.
6. Erythropoiese stimulerend middel naïef (niet toegediend in de laatste 4 maanden voorafgaand aan randomisatie).
7. Vrouwen in de vruchtbare levensfase dienen voorafgaand aan randomisatie een negatieve zwangerschapstest te hebben (met gebruik van elke medisch geaccepteerde methode).
8. Voor elke studiespecifieke procedure dient de betreffende geschreven informed consent verkregen te zijn.;(*)Criteria nummer 3 is bedoelt om de kans zo klein mogelijk te maken dat deelnemers aan dit onderzoek terminaal nier falen ontwikkelen (eGFR <15 ml/min/1.73 m²) tijdens het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van verworven ijzerstapeling.
2. Bekende overgevoeligheidsreactie op enige component van ferrosulfaat of FCM. Let op: patiënten die overgevoelig zijn voor andere vormen van ijzer mogen deelnemen.
3. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van stoppen met orale ijzerproducten vanwege significante maag/darmproblemen.
4. Screening TSAT $>40\%$.
5. Bekende actieve infectie, CRP >20 mg/l, klinisch significant bloedverlies, actieve maligniteit (d.w.z. klinisch bewijs van een bestaande maligniteit, of een die niet in remissie is gedurende minimaal 5 jaar na voltooiing van de laatste behandeling, uitgezonderd basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid en cervicale intraepitheliale

neoplasie.)

6. Voorgeschiedenis van chronisch alcoholmisbruik (alcoholconsumptie >40 g/dag).
7. Chronische leveraandoening en/of screening alaninetransaminase of aspartaattransaminase hoger dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde.
8. Actief humaan immunodeficiëntie virus/verworven immunodeficiëntiesyndroom OF actieve hepatitis-B-virus of hepatitis-C -virusinfectie (bekende positieve serologie voor HIV antilichamen OF hepatitis B antigenen, hepatitis C antilichamen met klinische tekenen van actieve hepatitis).
9. Anemie door andere oorzaken dan ijzergebrek (bijv. hemoglobinopathie). Patiënten die behandeld worden met vitamine B-12 of foliumzuur mogen deelnemen.
10. Intraveneus ijzer en/of bloedtransfusie in de 30 dagen voorafgaand aan de screening (of tijdens de screening periode).
11. Orale ijzertherapie in doseringen van >100 mg/dag moet worden gestopt minimaal 1 week voorafgaand aan de randomisatie. Als de patient deze therapie langer dan 3 maanden ontvangen heeft (bij een dosering >100mg/dag) dan is de proefpersoon niet geschikt . N.b. Doorgaand gebruik van multivitaminenpreparaten die ijzer bevatten is toegestaan.
12. Immunosuppressieve therapie die kan leiden tot anemie, zoals cyclofosfamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, etcetera. N.b. steroïdentherapie is toegestaan.
13. Patiënten die op dit moment nierdialyse nodig hebben.
14. Verwachte dialyse of transplantatie gedurende de studie.
15. Verwachte chirurgische ingreep die kan leiden tot significante bloeding (>100 ml).
16. Op dit moment lijden aan chronisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse IV.
17. Slecht beheersbare hypertensie (>160 mmHg systolische bloeddruk of >100 mmHg diastolische bloeddruk).
18. Acuut coronair syndroom of CVA in de 3 maanden voor screening.
19. Op dit moment lijden aan bijkomende, ernstige psychiatrische stoornissen of andere aandoeningen die naar de mening van de Onderzoeker deelname onacceptabel maken.
20. Patiënt neemt geen adequate contraceptieve voorzorgsmaatregelen. Adequate contraceptieve voorzorgs-maatregelen worden gedefinieerd als maatregelen die resulteren in een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar), als ze consistent en correct gebruikt worden, zoals implantaten, injecties, gecombineerde orale contraceptiva, sommige IUD*s, seksuele abstinentie of partner die vasectomie heeft ondergaan. Onvruchtbaarheid betekent chirurgisch gesteriliseerd minimaal 6 maanden voor de studie of post menopauzaal, gedefinieerd als tenminste 12 maanden amenorrhoe.
21. Vrouw in de vruchtbare leeftijd is aantoonbaar zwanger (bijv. positieve HCG-test) of geeft borstvoeding.
22. Lichaamsgewicht <35 kg.
23. Patiënt neemt op dit moment deel aan een studie of heeft in de laatste 30 dagen deelgenomen aan (een) andere studie(s) naar een instrument of medicijn of patiënt krijgt (een) andere onderzoeksmiddel(en) toegediend.
24. Patiënt is niet beschikbaar voor follow-up-beoordeling.
25. Patiënt heeft enige soort van aandoening die de bekwaamheid van die persoon in gevaar brengt om geschreven geïnformeerde toestemming te geven en/of te voldoen aan de onderzoeks-procedures.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-06-2011
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ferinject®
Generieke naam:	Ijzer(III)carboxymaltose
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plastufer®
Generieke naam:	Ferro sulfaat monohydraat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2010
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EUCTR2009-015579-28-NL

NL30126.029.10