

Internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek van de doeltreffendheid en veiligheid van KIACTA* ter voorkoming van verslechtering van de nierfunctie bij patiënten met AA amyloïdose.

Gepubliceerd: 30-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling Het primair doel van dit dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek is de beoordeling van de doeltreffendheid en veiligheid van een behandeling met kiacta bij volwassen patiënten met AA amyloïdose. De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39822

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Celtic KIACTA*

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

AA amyloidose, nierfunctiestoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celtic Therapeutics Development Switzerland SARL

Overige ondersteuning: C.T. Development Switzerland SARL;Chemin de Pacottaz 1;Legier-Chiesaz is the sponsor' s addresss in Europe

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AA amyloidose, eprodisaat dinatrium, KIIACTA□, nierfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt van doeltreffendheid is de tijd vanaf de baseline tot het vroegste/eerste van een aanhoudende verlaging in de CrCl van ten minste 40%, een aanhoudende verhoging in de SCr van ten minste 80% of progressie tot ESRD.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunt voor doeltreffendheid:

De secundaire doelstelling is de richtingscoëfficiënt (slope) van CrCl over de tijd.

De exploratieve eindpunten zijn:

- * Tijdsverloop vanaf de baseline tot een aanhoudende verlaging in de CrCl van ten minste 40%, een aanhoudende verhoging in SCr van ten minste 80%, progressie tot ESRD of mortaliteit ongeacht de oorzaak
- * Tijdsverloop vanaf de baseline tot een verlaging in de CrCl van ten minste 50%, een verhoging in de SCr van ten minste 100%, progressie tot ESRD of mortaliteit ongeacht de oorzaak
- * Tijdsverloop vanaf de baseline tot een aanhoudende verlaging in de CrCl van ten minste 40%, een aanhoudende verhoging in de SCr van ten minste 80%, een

verlaging in de CrCl van ten minste 50%, een verhoging in de SCr van ten minste 100%, progressie tot ESRD en mortaliteit ongeacht de oorzaak (elk onderdeel van de bovenstaande secundaire eindpunten)

* Richtingscoëfficiënt (slope) van $1/SCr$, eGFR (berekend met de MDRD-formule [modification of diet in renal disease]) en cystatine C in serum over tijd

* Absolute veranderingen ten opzichte van de baseline in CrCl, SCr, eGFR, proteïnurie, de verhouding eiwit in urine/kreatinine, cystatine C in serum en SAA (serum amyloïde A) tijdens elk bezoek voor het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de eerste fase 2/3 studie (CL-503004), heeft Kiacta een consistent belangrijk klinisch en statistisch significant effect in het behoud van de nierfunctie laten zien bij patiënten met AA Amyloidose. In deze nieuwe studie zullen de doseringen hetzelfde zijn zoals bij voorgaande studies (CL-503004 en OLE CL-503009) omdat kiacta veilig en goed werd getolereerd gedurende chronische toediening tot 6 jaar. De redenen voor het uitvoeren van deze tweede fase 3 studie is om toegevoegd bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid van kiacta bij patiënten met AA amyloidose en de bevindingen van de CL-503004 te bevestigen. (zie sectie 5.2 protocol versie 1.1 dd 05 aug10)

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het primair doel van dit dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek is de beoordeling van de doeltreffendheid en veiligheid van een behandeling met kiacta bij volwassen patiënten met AA amyloïdose. De doeltreffendheid zal worden beoordeeld aan de hand van de tijd tussen de baseline en het primair eindpunt. Dit primair eindpunt van doeltreffendheid is de tijd vanaf de baseline tot het vroegste/eerste van een aanhoudende verlaging in de kreatinineklaring (CrCl) van ten minste 40%, een aanhoudende verhoging in serumkreatinine (SCr) van ten minste 80% of progressie tot het eindstadium van de nierziekte (end-stage renal disease of ESRD). De veiligheid zal worden beoordeeld aan de hand van het aantal niet-ernstige bijwerkingen (AE*s) en ernstige bijwerkingen (SAE*s). Progressie tot ESRD en klinische veranderingen

in CrCl of SCr worden niet beschouwd als een bijwerking of ernstige bijwerking.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstelling is het effect van behandeling met Kiacta op de richtingscoëfficiënt van CrCl over de tijd.

Exploratieve doelstellingen

De exploratieve doelstellingen zijn de evaluaties van de effecten van een behandeling met kiacta op het tijdsverloop vanaf de baseline tot aanhoudende verlaging van de CrCl met ten minste 40%, aanhoudende verhoging van de SCr met ten minste 80%, progressie tot ESRD of mortaliteit ongeacht de oorzaak. Het effect op het tijdsverloop vanaf de baseline tot een verlaging van de CrCl met ten minste 50%, verhoging van de SCr met ten minste 100%, progressie tot ESRD of mortaliteit ongeacht de oorzaak zal eveneens worden beoordeeld. Daarnaast zal het tijdsverloop vanaf de baseline tot elk onderdeel van de bovenstaande exploratieve eindpunten afzonderlijk worden beoordeeld. Andere exploratieve doelstellingen zijn de berekening van de richtingscoëfficiënt $1/SCr$, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) en cystatine C-spiegel in serum over tijd. Absolute veranderingen ten opzichte van de baseline in CrCl, SCr, eGFR, proteïnurie, de verhouding eiwit in urine/kreatinine, cystatine C-spiegel in serum en SAA (serum amyloïde A) zullen het hele onderzoek lang elke 3 maanden worden gemeten, ook tijdens het laatste bezoek voor het onderzoek, indien van toepassing.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, met 1 gedeblindeerde tussentijdse analyse (IA). Patiënten die zijn gediagnosticeerd met AA amyloïdose, zullen willekeurig worden toegewezen in een verhouding van 1:1 aan een behandeling met ofwel kiacta of de placebo. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens het gemiddelde bij de screening van proteïnurie (minder dan 3 of 3 en meer g/dag) en het gemiddelde bij screening van de eGFR (minder dan 60 of 60 en meer ml/min/1,73 m²).

Patiënten worden als volgt beoordeeld:

- * Tweemaal tijdens de screeningperiode (maand *3 tot week *1) ;
- * Aan de baseline;
- * Elke 3 maanden tot een van de volgende zaken plaatsvindt:
 - o ESRD is bevestigd met adjudicatie
 - o Het gedeelte CrCl of SCr in het primair eindpunt is bereikt en de behandeling heeft ten minste 24 maanden geduurd
 - o Het einde van het onderzoek is bereikt;
- * Bezoek voor voortijdige beëindiging, voltooiing van de behandeling of einde onderzoek (EOS), afhankelijk van het geval.

Patiënten die een aanhoudende verlaging van de CrCl of aanhoudende verhoging van de SCr hebben en niet ten minste 24 maanden werden behandeld, zullen in het onderzoek blijven voor een totale behandelingsperiode van 24 maanden, totdat

zij ESRD bereiken of tot aan het einde van het onderzoek. Patiënten die geen aanhoudende verhoging van CrCl of aanhoudende verlaging van CrCl hebben na 24 maanden, zullen in het onderzoek blijven en verder worden behandeld totdat zij ESRD bereiken of tot aan het einde van het onderzoek.

Patiënten zullen met de behandeling stoppen als ze ESRD bereiken, maar zij zullen in het onderzoek blijven totdat ESRD bevestigd is door de klinische eindpuntcommissie (CEC). Indien de CEC oordeelt dat er geen ESRD is, krijgt de patiënt de keuze om de behandeling te hervatten. Indien de CEC oordeelt dat er ESRD is, zal voor de patiënt het bezoek voor voortijdige beëindiging plaatsvinden. Al het mogelijke moet worden gedaan om ervoor te zorgen dat patiënten die het onderzoek stopzetten voordat ESRD is bevestigd, aanwezig zijn op het onderzoek voor voortijdige beëindiging.

Alle patiënten die medicatie blijven ontvangen zullen het bezoek voor voltooiing van de behandeling of voor einde onderzoek afleggen. Van baseline tot het einde van de studie zal maandelijks telefonisch of via e-mail contact worden opgenomen. De overleving en de status van de nierfunctie (ESRD of niet) van alle patiënten zullen worden beoordeeld aan het einde van het onderzoek.

Patiënten die voortijdig stoppen met de studiemedicatie, zullen worden gevraagd deel te nemen aan een lange termijn opvolgstudie. Deze patienten zullen maandelijks gebeld worden en elke 12 weken zal er bloed worden afgenomen. Het vervolgonderzoek loopt parallel met het hoofdonderzoek, d.z.w. dat het vervolgstudie ook stopt als de hoofdstudie wordt beëindigd. Naar schatting lopen de studies tot maart 2014. De patiënten kunnen meedoen aan de vervolgstudie totdat hun nierfunctie verslechtert tot terminale nierziekte, totdat ze beginnen met chronische dialyse, totdat ze niertransplantatie krijgen, of tot het einde van het hoofdonderzoek.

Het onderzoek zal aflopen wanneer ongeveer 104 bevestigde gebeurtenissen zijn bereikt. Het aantal gebeurtenissen en het streefcijfer voor registratie zullen worden verfijnd tijdens de tussentijdse analyse. Na de tussentijdse analyse zal het protocol worden gewijzigd om het exact aantal vereiste gebeurtenissen weer te geven. Tijdens het bezoek voor einde onderzoek zullen patiënten die het onderzoek hebben voltooid, de keuze krijgen om de behandeling voort te zetten in een programma met uitgebreide toegang of een opvolgingsonderzoek. Veiligheidsgegevens uit dit onderzoek zullen worden nagezien door een onafhankelijke commissie van toezicht op de gegevens (data monitoring committee). Een CEC zal worden aangesteld om doorlopend tijdens het hele onderzoek mogelijke gebeurtenissen voor het eindpunt te bevestigen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van het onderzoeksgeneesmiddel Aan patiënten zal ofwel kiacta of de placebo tweemaal daags oraal worden toegediend in 1 tot 3 capsules (kiacta 400 mg of de placebo) vanaf de baseline, afhankelijk van de CrCl. In aanmerking komende patiënten moeten een

CrCl hebben van 25 ml/min/1,73 m² of meer tijdens de screeningperiode. De dosis zal worden gebaseerd op de CrCl berekend zonder correctie voor de lichaamsoppervlakte (zoals het geval was in vorige onderzoeken) en het gemiddelde van de 2 metingen bij screening van de CrCl. De dosis is als volgt: Kreatinine (ml/min) Kiacta (400 mg capsules tweemaal daags) Placebo (tweemaal daags) > 80 3 capsules (1200 mg) 3 capsules 30 tot 80 2 capsules (800 mg) 2 capsules < 30 1 capsule (400 mg) 1 capsule Indien de CrCl verhoogt of verlaagt tot het volgende niveau tijdens een bepaald bezoek, moet het dosisregime worden aangepast volgens de bovenstaande tabel.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie 'Welke bijwerkingen kunt u verwachten' en 'Risico's van de biopsieprocedures' uit de PIF hieronder vermeld.

De meest gemelde bijwerkingen en ongemakken bij KIACTA zijn diarree, hoofdpijn, misselijkheid en overgeven.

Andere bijwerkingen die bij deze medicatie minder vaak zijn beschreven waren: neusklachten (zoals verkoudheid), hoesten, pijnlijke gewrichten, rugpijn, duizeligheid, hoge bloeddruk, vochtophoping, maagpijn, jeuk en spijsverteringsstoornissen.

Als u of uw partner, ondanks alle voorzorgsmaatregelen, toch zwanger wordt tijdens het onderzoek kan het gevolgen hebben voor uw ongebooren kind.

Daarnaast kunt u zich ongemakkelijk voelen tijdens sommige tests en kan er sprake zijn van risico's, zoals bij:

Bloedafname: Mogelijke bijwerkingen van bloedafname zijn pijn, blauwe plekken, bloedingen of infecties op de plaats van de naaldprik. Bloedafname kan tevens tijdelijk hoofdpijn, misselijkheid en een licht gevoel in het hoofd veroorzaken.

ECG: Huidirritatie is zeldzaam, maar kan optreden tijdens een ECG door de elektroden of de gel die wordt gebruikt.

Als een biopsie moet worden uitgevoerd om AA-amyloïdose vast te stellen, kunt u last krijgen van een aantal bijkomende bijwerkingen.

Sommige tests kunnen wat ongemak veroorzaken en er kan ook sprake zijn van risico's, zoals bij:

Buikvetbiopsie: Hoewel uw zorgverlener de huid kan hebben verdoofd, kan er sprake zijn van wat licht ongemak of lichte druk tijdens het inbrengen van de naald. Daarna kan dit gebied verschillende dagen gevoelig zijn of gekneusd aanvoelen.

Nierbiopsie: De hoeveelheid pijn tijdens en na de procedure hangt af van de patiënt. Omdat er een lokaal anestheticum wordt gebruikt, is het ongemak tijdens de procedure meestal minimaal. Het anestheticum kan branden of steken wanneer het voor het eerst wordt geïnjecteerd. Na de procedure kan het betreffende gebied een paar dagen gevoelig zijn. Er kan de eerste 24 uur na de test bloed in de urine aanwezig zijn. Waarschuw uw zorgverlener als het bloeden aanhoudt.

Tandvleesbiopsie: Hoewel het lokale anestheticum normaal gesproken het betreffende gebied tijdens de procedure verdooft, kan men wat drukken of trekken voelen. Bij bloedingen kunnen de bloedvaten worden gedicht met elektrische stroom of laser. Dit wordt *elektrocauterisatie* genoemd. Nadat de

verdooving is uitgewerkt, kan het betreffende gebied een paar dagen gevoelig zijn.

Rectumbiopsie: Tijdens de procedure zult u last hebben van wat ongemak en u kunt de aandrang hebben tot ontlasting. Soms is er sprake van krampen als het instrument in het rectum wordt ingebracht.

Contactpersonen

Publiek

Celtic Therapeutics Development Switzerland SARL

A.T. Development Switzerland SARL, Route de la Corniche 3B
Epalinges 1066
CH

Wetenschappelijk

Celtic Therapeutics Development Switzerland SARL

A.T. Development Switzerland SARL, Route de la Corniche 3B
Epalinges 1066
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)

- * Patiënten moeten ten minste achttien jaar oud zijn en mogen niet ouder zijn dan tachtig jaar.
- * Patiënten zijn mannen of niet-zwangere, niet-borstvoedende vrouwen.
- * Vrouwen mogen niet in de vruchtbare leeftijd zijn (moeten meer dan één jaar postmenopauzaal zijn) of moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende ten minste twee maanden voorafgaand aan het baseline-bezoek en gedurende dertig dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie.
- * Tijdens de screeningsperiode moet bij de patiënten de diagnose *AA-amyloïdose* worden bevestigd.
- * Patiënten moeten tijdens de screeningsperiode aanhoudende proteïnurie hebben, gedefinieerd als urinaire eiwitexcretie ≥ 1 g/24 uur bij twee verschillende 24-uurs urineverzamelingen met tenminste één week ertussen.
- * Patiënten moeten tijdens de screeningperiode CrCl ≥ 25 ml/min/1,73 m² hebben bij twee verschillende 24-uurs urineverzamelingen met tenminste één week ertussen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Aanwijzingen of vermoeden van chronische nierziekte als gevolg van een ander ziekteproces dan renale AA-amyloïdose (bijv. diabetes, langdurige ongecontroleerde hypertensie, polycystische nierziekte, terugkerende polynefritis, of systemische lupus erythematosus).
- * Voorgeschiedenis van niertransplantatie.
- * Aanwijzingen of vermoeden van een oorzaak van potentieel reversibel acuut nierfalen, zoals ongecontroleerde hypertensie, urineweginfectie, of geneesmiddelgerelateerde nefrotoxiciteit binnen drie maanden voorafgaand aan het baseline-bezoek.
- * Aanwezigheid van begeleidende ziekten of gebruik van begeleidende medicatie die de interpretatie van onderzoeksresultaten kunnen belemmeren of de veiligheid van de patiënt in gevaar kunnen brengen.
- * Aanwezigheid van aandoeningen die de levensverwachting kunnen verkorten tot minder dan twee jaar.
- * Aanwezigheid van diabetes mellitus type 1 of type 2.
- * Aanwezigheid van significant verhoogde leverenzymen of cirrose.
- * Aanwezigheid van instabiele angina, myocardinfarct, coronaire bypass-operatie (CABG) of percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) binnen zes maanden voorafgaand aan het baseline-bezoek.
- * Voorgeschiedenis van beroerte of TIA binnen zes maanden voorafgaand aan het baseline-bezoek.
- * Aanwezigheid van hartfalen New York Heart Association klasse III of IV (sectie 1).
- * Instelling of wijziging van behandeling met angiotensine-converterend-enzymremmer, angiotensine-II-receptorantagonist of renineremmer binnen drie maanden voorafgaand aan het baselinebezoek.
- * Instelling of wijziging van behandeling met cytotoxische middelen, middelen tegen tumornecrosefactor, middelen tegen interleukine-1 of anti-interleukine-6, of colchicine binnen drie maanden voorafgaand aan het baselinebezoek.
- * Voorgeschiedenis van maligniteiten binnen 5 jaar voorafgaand aan onderzoeksdeelname,

met uitzondering van cervixcarcinoom in situ, niet-melanomateus huidcarcinoom of ductaal carcinoom in situ van de borst dat chirurgisch is behandeld.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-02-2012
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KIACTA
Generieke naam:	eprodisaat dinatrium

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2015
Soort:	Amendement
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	EUCTR2010-022313-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01215747
CCMO	NL33777.068.10