

Een multicentrische vervolgstudie met één groep ter beschrijving van de doeltreffendheid en veiligheid op de lange termijn van AMG 416 bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij hemodialysepatiënten met chronische nierziekte

Gepubliceerd: 18-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van AMG 416 bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij hemodialysepatiënten met chronische nierziekte
Secundaire doel: het karakteriseren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39880

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20120231 (ookwel bekend als KAI-4169-008)

Aandoening

- Bijschildklieraandoeningen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Hemodialysepatiënten met chronische nierziekte en secundaire hyperparathyreoïdie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: KAI Pharmaceuticals, Inc. (wholly owned subsidiary of Amgen, Inc.)

Overige ondersteuning: KAI Pharmaceuticals;Inc. (wholly owned subsidiary of Amgen;Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 416, Fase 3, Open label, Secundaire hyperparathyreoïdie bij hemodialysepatiënten met chronische nierziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* de aard, frequentie, ernst en het verband met de behandeling van alle tijdens

het onderzoek gemelde bijwerkingen

* vitale parameters en veranderingen in laboratoriumparameters, inclusief

klinische chemie

* evaluatie van de vorming van antilichamen tegen AMG 416

Secundaire uitkomstmaten

* het percentage proefpersonen met een daling van meer dan 30% ten opzichte van

de baselinewaarde van predialyse iPTH tijdens de beoordelingsfase van de

doeltreffendheid (EAP) en na 12 maanden in deze fase (EAP12) (zoals

gedefinieerd in rubriek 10.4)

* het percentage proefpersonen met predialyse iPTH ≥ 300 pg/ml tijdens de

beoordelingsfase van de doeltreffendheid en na 12 maanden in deze fase

* de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in predialyse iPTH

tijdens de beoordelingsfase van de doeltreffendheid en na 12 maanden in deze

fase

* de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in predialyse cCa in serum tijdens de beoordelingsfase van de doeltreffendheid en na 12 maanden in deze fase

* de procentuele verandering ten opzichte van de baselinewaarde van predialyse cCa x P tijdens de beoordelingsfase van de doeltreffendheid en na 12 maanden in deze fase

* de procentuele verandering ten opzichte van de baselinewaarde van predialyse fosfor in serum tijdens de beoordelingsfase van de doeltreffendheid en na 12 maanden in deze fase

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mineraal- en botstoornis bij chronisch nierlijden (CKD-MBD) is een complexe aandoening die met chronisch nierlijden en het eindstadium van nierlijden (ESRD) verband houdt en waarbij de slechtere homeostase van bloed- en botmineralen (calcium en fosfor) en het verminderde metabolisme van vitamine D [1,25(OH)2D] tot een te hoge spiegel van parathormoon (PTH) en secundaire hyperparathyroïdie (SHPT) leiden. Deze veranderingen beginnen al in een vroeg stadium van chronisch nierlijden, in samenhang met het aanzienlijke nierfunctieverlies dat bij patiënten met nierlijden stadium 3 en stadium 4 optreedt, en worden geleidelijk erger naarmate het chronische nierlijden naar het eindstadium voorschrijdt. De verhoogde PTH-spiegel verslechtert de verstoorde mineraalbalans (van met name calcium en fosfor) verder en is gekoppeld aan pathologische effecten in diverse orgaansystemen, met inbegrip van osteodystrofie, vaatverkalking, hypertrofie van het linker ventrikel en een verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen, die de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij deze patiënten vormen (de 5-jaarsmortaliteit is ongeveer 66%).

Het belang van de juiste behandeling van SHPT wordt onderstreept door de richtlijnen voor de klinische praktijk, die door het National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) en de International

Society of Nephrology Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) worden verspreid.

Er zijn verschillende methodes gebruikt om SHPT bij patiënten met nierfalen onder controle te brengen. Eén methode is gebaseerd op het gegeven dat de PTH-secretie door de schildklier hoofdzakelijk wordt gereguleerd door de activiteit van een calcium-sensing receptor (CaSR) die zich op het oppervlak van parathyroïdcellen bevindt, en bestaat uit het gebruik van CaSR-agonisten om de effecten van geïoniseerd calcium na te bootsen. Hierdoor wordt de CaSR geactiveerd en daarmee nemen de synthese en secretie van PTH af. Er is aangetoond dat dit het werkingsmechanisme van AMG 416 is.

Bovendien is gebleken dat hemodialysepatiënten in het algemeen een slechte therapietrouw hebben voor orale toedieningsschema's, vanwege de hoge dagelijkse *pillendruk* en de tijd die ze moeten spenderen aan de behandeling van hun ziekte. AMG 416 biedt hemodialysepatiënten met SHPT de kans op een betere therapietrouw dan met een oraal calcimimeticum en zorgt ervoor dat één oraal regime minder hoeft te worden gemanaged, omdat AMG 416 drie keer per week door het dialysepersoneel wordt toegediend, tegelijk met de hemodialyse.

Het fase III-programma van AMG 416 is bedoeld om de veiligheid en werkzaamheid van AMG 416 aan te tonen voor de behandeling van SHPT bij mensen met chronisch nierlijden die hemodialyse krijgen. Het programma omvat twee 26 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde hoofdstudies bij patiënten met chronisch nierlijden die hemodialyse krijgen en SHPT (iPTH > 400 pg/ml) hebben. De veiligheid zal in de 2 hoofdstudies (20120229 [ook wel KAI-4169-006 genoemd] en 20120230 [ook wel KAI-4169-007 genoemd]) worden geëvalueerd, terwijl de langetermijnveiligheid van AMG 416 in deze eenarmige verlengingsstudie (20120231, ook wel KAI-4169-008 genoemd) wordt geëvalueerd.

De klinische hypothese luidt als volgt:

Voor deze studie geldt geen formele hypothese. In deze studie zullen de veiligheid en werkzaamheid van AMG 416 op de lange termijn worden gekarakteriseerd.

Doel van het onderzoek

Primair doel: het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van AMG 416 bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij hemodialysepatiënten met chronische nierziekte

Secundaire doel: het karakteriseren van de doeltreffendheid op de lange termijn van AMG 416 op intact parathyroïd hormoon (iPTH), gecorrigeerd calcium (cCa), gecorrigeerd product van calcium en fosfor (cCa x P) en fosfor

Onderzoeksopzet

Dit is een 52 weken durende, multicentrische vervolgstudie met één groep opgezet voor het karakteriseren van de verdraagbaarheid, veiligheid en doeltreffendheid op de lange termijn van AMG 416. In aanmerking komende proefpersonen zullen de behandelings- en opvolgingsperiode voltooid hebben, of werden wegens stijging van de iPTH-waarde in een van de fase-3-hoofdonderzoeken van AMG 416 (protocol 20120229, ook bekend als KAI-4169-006, of protocol 20120230, ook bekend als KAI-4169-007) uit het onderzoek verwijderd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AMG 416 zal driemaal per week worden toegediend, bij elke hemodialysebehandeling, gedurende 52 weken. De begintosis van AMG 416 is 5 mg. De dosis AMG 416 kan worden verhoogd met telkens 2,5 mg of 5 mg in week 5, 9, 13, 17 en daarna met 2,5 mg elke 8 weken tot een maximale dosis van 15 mg, om een iPTH > 300 pg/ml te bereiken. De dosistitratie van AMG 416 zal worden gebaseerd op de resultaten van iPTH en cCa van de voorafgaande week. De minimale dosis bedraagt 2,5 mg en de maximale dosis is 15 mg. AMG 416 zal worden toegediend met een bolusinjectie in de veneuze lijn van het dialysecircuit aan het einde van de hemodialyse en vóór of tijdens de terugspoeling. Patientten zullen allemaal open label AMG 416 ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

Een behandelingsregime voor SHPT dat de standaardzorg en AMG 416 omvat, zal de proportie vergroten van patiënten bij wie het iPTH gedaald is. De verhoogde PTH-spiegel verslechtert de verstoorde mineraalbalans (van met name calcium en fosfor) verder en is gekoppeld aan pathologische effecten in diverse orgaansystemen, met inbegrip van osteodystrofie, vaatverkalking, hypertrofie van het linker ventrikel en een verhoogd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen, die de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij deze patiënten vormen (de 5-jaarsmortaliteit is ongeveer 66%).

Tot op dit moment zijn 4 klinische studies afgerond. De meeste bijwerkingen (AE*s) waren licht of matig van ernst. De meest voorkomende bijwerking was een lage calciumspiegel, met of zonder symptomen, na afname van de iPTH-spiegel. De incidentie van misselijkheid, braken en diarree (bijwerkingen die vaak bij de orale calcimimetica voorkomen) was bij de met AMG 416 behandelde proefpersonen gelijk aan die bij de met placebo behandelde proefpersonen. Ernstige bijwerkingen (SAE*s) zijn wel gerapporteerd, maar hielden vermoedelijk geen verband met het onderzoeksgeneesmiddel.

Toediening van lichaamsvreemde eiwitten brengt een klein risico met zich mee dat er door antilichamen gemedieerde overgevoeligheidsreacties optreden, met inbegrip van anafylaxie. Dergelijke reacties houden vaak verband met het vrijkomen van cytokinen of vasoactieve aminen. Symptomen kunnen zijn: koorts, koude rillingen, rigor/schudden, hypotensie, benauwdheid, uitslag/urticaria, en artralgieën en myalgieën. AMG 416 is echter een klein peptide dat door

chemische synthese wordt geproduceerd en dat waarschijnlijk niet immunogeen is.

In het geheel genomen wijzen de momenteel beschikbare gegevens over de klinische veiligheid erop dat AMG 416 goed wordt verdragen.

Bovendien is de belasting voor de patiënten relatief laag, omdat zij geen extra bezoeken hoeven te brengen tijdens de behandelingsfase. AMG 416 biedt hemodialysepatiënten met SHPT de kans op een betere therapietrouw dan met een oraal calcimimeticum en zorgt ervoor dat één oraal regime minder hoeft te worden gemanaged, omdat AMG 416 drie keer per week door het dialysepersoneel wordt toegediend, tegelijk met de hemodialyse.

Voor patiënten is de veiligheid van AMG 416 op de lange termijn, belangrijke informatie.

Contactpersonen

Publiek

KAI Pharmaceuticals, Inc. (wholly owned subsidiary of Amgen, Inc.)

One Amgen Center Drive 1
Thousand Oaks CA 91320-1799
US

Wetenschappelijk

KAI Pharmaceuticals, Inc. (wholly owned subsidiary of Amgen, Inc.)

One Amgen Center Drive 1
Thousand Oaks CA 91320-1799
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een multicentrische vervolgstudie met één groep ter beschrijving van de doeltr ... 2-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De proefpersoon begrijpt de onderzoeksprocedures en gaat akkoord met deelname door schriftelijke geïnformeerde toestemming.
- De proefpersoon heeft de behandelings- en opvolgingsperiode voltooid, of heeft deelname aan een van de fase-3-hoofdonderzoeken van AMG 416 (20120229 of 20120230) stopgezet vóór het begin van toediening in dit onderzoek wegens stijging van de iPTH-waarde.
- Proefpersoon gaat er mee akkoord dat hij/zij niet mee zal doen aan een andere studie of een experimenteel middel tijdens de studie.
- De voorgeschreven concentratie calcium in dialysaat voor dialyse moet 2,25 mEq/l bedragen.
- Vrouwen moeten postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als geen maandstonden in het afgelopen jaar en ouder dan 50 jaar), chirurgisch gesteriliseerd, wegens een medische aandoening niet zwanger kunnen worden, onthouding van geslachtsgemeenschap, of zijn bereid zijn om zeer betrouwbare anticonceptie toe te passen tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 30 dagen vóór de eerste dosis AMG 416.
- Mannen moeten bereid zijn om zeer betrouwbare anticonceptie toe te passen als zij seksueel actief zijn en mogen geen sperma doneren tijdens de behandelingsfase en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.
- De wettelijk acceptabele vertegenwoordiger van de proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming gegeven, ingeval de proefpersoon een aandoening heeft waardoor hij/zij naar de mening van de onderzoeker onvoldoende in staat is om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De proefpersoon wordt momenteel behandeld in een ander onderzoek met een experimenteel medisch hulpmiddel of geneesmiddel.
- De proefpersoon ondergaat andere experimentele procedures tijdens deelname aan dit onderzoek.
- De proefpersoon heeft een bekende gevoeligheid voor een van de producten of componenten die toegediend worden tijdens dosering.
- De proefpersoon heeft cinacalcet gekregen tussen de laatste dosis van het experimenteel product in het hoofdonderzoek (20120229 of 20120230) en de eerste dosis in het onderhavige onderzoek.
- De proefpersoon heeft op grond van de medische geschiedenis, het lichamelijke onderzoek en routinematige laboratoriumtests een niet-stabiele medische aandoening, of is naar de

mening van de onderzoeker anderszins niet stabiel.

- De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van een ziekte die naar mening van de onderzoeker de resultaten van het onderzoek kan verwarren, of een bijkomend risico voor de proefpersoon kan inhouden.
- De proefpersoon heeft momenteel een ernstige medische aandoening (bv. kanker) die in de komende 12 maanden waarschijnlijk tot de dood zal leiden.
- De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.
- Geschiedenis of bewijs van een andere, klinisch relevante stoornis, aandoening of ziekte (met uitzondering van bovengenoemde) die naar de mening van de onderzoeker of arts van Amgen, indien geraadpleegd, een risico voor de veiligheid van de proefpersoon zou kunnen vormen of een negatieve invloed op de evaluatie, procedures of voltooiing van de studie zou kunnen hebben.

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:	01-11-2013
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Velcalcetide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2012-002808-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01785875
CCMO	NL42549.056.13