

Een multicenter eenarmig vervolgonderzoek om de langetermijnveiligheid van AMG 416 te beschrijven bij de behandeling van secundaire hyperparathyroïdie bij proefpersonen met een chronische nierziekte die hemodialyse krijgen.

Gepubliceerd: 30-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair: karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van AMG 416 bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (SHPT) bij proefpersonen met chronische nierziekte (CKD) die hemodialyse ondergaan. Secundair:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41088

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMG 416 voor de behandeling van SHPT bij HD-pat. met chronische nierziekte

Aandoening

- Bijschildklieraandoeningen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Hemodialysepatiënten met chronische nierziekte en secundaire hyperparathyroïdie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van AMG 416 bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (SHPT) bij proefpersonen met chronische nierziekte (CKD) die hemodialyse ondergaan.

Secundaire uitkomstmaten

Het karakteriseren van intact bijnierhormoon (iPTH), totaal serumalbumine gecorrigeerde calcium (cCa) en serumfosfor (P) -waarden bij de behandeling van SHPT bij proefpersonen met CKD die hemodialyse ondergaan, die worden behandeld met AMG 416.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SHPT wordt gekenmerkt door aanhoudend verhoogde PTH-spiegels en treedt vaak op bij patiënten met CKD, hoofdzakelijk als een adaptieve respons om minerale homeostase te handhaven. Onder patiënten behandeld met dialyse is SHPT geassocieerd met belangrijke storingen in het calcium- en fosformetabolisme waaronder hyperfosfatemie, pathologische veranderingen in het bot die gezamenlijk worden beschreven als renale osteodystrofie, calcificatie van het zachte weefsel en de vaten, linksventriculaire hypertrofie en cardiovasculaire

voorvallen.

Het belang van de behandeling van SHPT wordt benadrukt door aanbevelingen gedaan in klinische praktijkrichtlijnen zoals het Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) van het National Kidney Foundation (NKF) en het Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) -initiatief (KDIGO, 2009; K/DOQI, 2003).

Het effect van AMG 416, de verlaging van de serumspiegels van iPTH, calcium en fosfor bij proefpersonen met SHPT die hemodialyse krijgen, werd in eerste instantie aangetoond in vroege-fase klinische onderzoeken waaronder een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, single ascending dose (SAD) -onderzoek en een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multiple ascending dose (MAD) -onderzoek. De werkzaamheid en veiligheid van AMG 416 in deze patiëntenpopulatie werd verder beoordeeld in een fase 2-, open-label, 12 weken durend dosistitratie-onderzoek en in een daaropvolgend nog lopend 40 weken durend open-label uitbreidingsonderzoek.

Uitgebreide beschrijvingen van de klinische onderzoeken van AMG 416 worden gegeven in de Investigator*s Brochure.

Aanvullende informatie over de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van AMG 416 bij de behandeling van SHPT onder patiënten die hemodialyse krijgen zou gunstig zijn voor het totale begrip van het AMG 416-programma.

Het onderzoek is beschrijvend en er wordt geen formele hypothese getoetst. Het onderzoek kenmerkt de lopende behandeling van SHPT bij proefpersonen die hemodialyse krijgen en het vermogen van AMG 416 om plasma iPTH-spiegels te handhaven binnen het door het KDIGO aanbevolen bereik bij proefpersonen die eerder werden behandeld met AMG 416.

Doel van het onderzoek

Primair: karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van AMG 416 bij de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (SHPT) bij proefpersonen met chronische nierziekte (CKD) die hemodialyse ondergaan.

Secundair: karakteriseren van intact bijnierhormoon (iPTH), totaal serumalbumine gecorrigeerde calcium (cCa) en serumfosfor (P) -waarden bij de behandeling van SHPT bij proefpersonen met CKD die hemodialyse ondergaan, die worden behandeld met AMG 416.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-, interventie, open-label, single-arm uitbreidingsonderzoek, bestemd voor het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van AMG 416. Het totale onderzoeksontwerp wordt beschreven door een onderzoeksschema aan het eind van de protocolsynopsis in het protocol. Zie ook sectie "aanvullende opmerkingen".

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen uit open-label hoofdonderzoeken AMG 416 onderzoek 20120231 of 20120334 krijgen een aanvangsdosis van AMG 416 drie maal per week (TIW) met intraveneuze (IV) toediening na hemodialyse identiek aan de laatste dosis gekregen in het hoofdonderzoek. Proefpersonen uit het gerandomiseerde dubbelblinde hoofdonderzoek 20120360, krijgen een aanvangsdosis van 2,5 mg AMG 416 TIW IV toegediend na hemodialyse. Alle proefpersonen blijven AMG 416 krijgen tot ongeveer 2,5 jaar na inschrijving van de eerste proefpersoon. Alle proefpersonen blijven op de achtergrond standaard van zorg (anders dan cinacalcet) krijgen zoals verplicht gesteld door de individuele onderzoeker. Zie hoofdstuk 6 in het protocol.

Procedures: voor proefpersonen uit open-label hoofdonderzoeken: na het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming, beginnen proefpersonen uit de hoofdonderzoeken AMG 416 20120231 en 20120334 met een screeningperiode van tot 30 dagen die samenvalt met de laatste 30 dagen onderzoeksproduct tijdens deelname aan het hoofdonderzoek. De proefpersonen worden ingeschreven in het huidige onderzoek zonder het onmiddellijk ondergaan van een uitwasperiode van 30 dagen vanuit het hoofdonderzoek. Deze proefpersonen stellen de 30-dagen uitwas van onderzoeksgeneesmiddel uit het hoofdonderzoek uit tot het eind van het huidige onderzoek. In het huidige onderzoek blijven de proefpersonen AMG 416 krijgen in dezelfde dosering als in het hoofdonderzoek. Deze dosis kan 0 mg zijn als het onderzoeksproduct was opgeschort aan het eind van het open-label hoofdonderzoek. Er moet alles aan worden gedaan om te verzekeren dat er geen onderbreking in de dosering is tussen het eind van het hoofdonderzoek en het begin van het huidige onderzoek. De proefpersonen worden gedefinieerd als ingeschreven op de dag van hun volgende hemodialysesessie na het krijgen van de laatste dosis in het hoofdonderzoek, afhankelijk van het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming en het voldoen aan alle inschrijvingscriteria. Voor die proefpersonen met recent opgeschorte dosering van AMG 416 mag de dosering met AMG 416 pas worden hervat als aan alle dosishervattingscriteria is voldaan (zie hoofdstukken 6.2.2.4 > 6.2.2.7 in het protocol). Voor proefpersonen uit een dubbelblind hoofdonderzoek: na het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming beginnen de proefpersonen uit AMG 416 hoofdonderzoek 20120360 een screeningperiode van tot 30 dagen. De screeningperiode in het huidige onderzoek moet samenvallen met de verplichte 30 dagen durende uitwas van onderzoeksproduct na het voltooien van de behandeling in onderzoek 20120360, zoals beschreven in het protocol voor onderzoek 20120360. Alle proefpersonen beginnen op een dosis van 2,5 mg AMG 416 zodra zij voldoen aan alle doseringsvoorwaarden zoals beschreven in hoofdstuk 6.2.2.2. Voor proefpersonen uit alle hoofdonderzoeken: dosistitratie van AMG 416 vindt plaats naar keuze van de onderzoeker en is gebaseerd op de waarden van de contractlaboratoriumleverancier van het centrum iPTH en Ca (cCa, totale Ca of geïoniseerde Ca), met de frequentie van deze laboratoriumafnamen naar keuze van elke afzonderlijke onderzoeker, volgens de standaard van zorg voor proefpersonen die behandeling krijgen met een calcimimeticum. Calcium en albumine moeten echter minimaal maandelijks worden gemeten. De doses AMG 416 moeten in het algemeen worden aangepast om iPTH-spiegels aan te houden boven de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) klinische praktijkrichtlijnen van 2x de ULN, maar niet groter dan 9x de ULN, waarbij de ULN is gebaseerd op het referentiepercentage van het assay gebruikt in het afzonderlijke centrum. De richtlijn voor titratie van de dosis AMG 416 is gebaseerd op trends in iPTH binnen deze range. Zie hoofdstuk 6.2.2.3 van het protocol. Gelijktijdige behandeling met actieve vitamine D-analogen, calciumsupplementen en fosfaatbinders kan indien nodig worden aangepast gedurende het gehele onderzoek, op basis van het klinisch oordeel van de onderzoeker. De dialysaat calciumconcentratie kan indien

nodig worden aangepast gedurende het gehele onderzoek, maar moet worden gehandhaafd op $> 2,25$ mEq/l. De laboratoriumwaarden van het contractlaboratorium van het centrum voor proefpersonen die behandeling krijgen met een calcimimeticum worden gebruikt voor de bepaling van de dosistitratie van AMG 416 gedurende het gehele onderzoek. Extra bloedmonsters moeten worden verkregen voor zwangerschapstests voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (women of childbearing potential, WOCBP) en voor antidrug antilichamen (ADA). De proefpersonen worden gevolgd voor veiligheid gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 30 dagen na de laatste dosis AMG 416. De behandelingsperiode duurt ongeveer 2,5 jaar na inschrijving van de eerste proefpersoon in het onderzoek. De dosering van AMG 416 moet worden aangegeven door de onderzoeker, die daarbij gebruikmaakt van zijn/haar beste medische oordeel. De dosering met AMG 416 kan worden gewijzigd of opgeschort op basis van het protocol voor het voorafgaand aan de dialyse contractlaboratorium iPTH of Ca (cCa, totale Ca of geïoniseerde Ca), symptomatische hypocalciëmie of andere geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen. Zie voor een volledige lijst onderzoeksprocedures, inclusief de timing van elke procedure, hoofdstuk 7 en het Schema van beoordelingen (Tabel 3) in het protocol.

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. SHPT wordt gekenmerkt door aanhoudend verhoogde PTH-spiegels en treedt vaak op bij patiënten met CKD, hoofdzakelijk als een adaptieve respons om minerale homeostase te handhaven. Onder patiënten behandeld met dialyse is SHPT geassocieerd met belangrijke storingen in het calcium- en fosformetabolisme waaronder hyperfosfatemie, pathologische veranderingen in het bot die gezamenlijk worden beschreven als renale osteodystrofie, calcificatie van het zachte weefsel en de vaten, linksventriculaire hypertrofie en cardiovasculaire voorvallen.

Tot op dit moment zijn 4 klinische studies afgerond. De meeste bijwerkingen (AE*s) waren licht of matig van ernst. De incidentie van misselijkheid, braken en diarree 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

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

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)

-De proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming gegeven voorafgaand aan het begin van alle onderzoeks specifieke activiteiten/procedures.

-De proefpersoon heeft de behandeling voltooid in onderzoek 20120231 (ook bekend als KAI-4169-008) of onderzoek 20120360, of heeft deelgenomen aan onderzoek 20120334 (ook bekend als KAI-4169-005-01).

Vrouwelijke proefpersonen die:

- * postmenopauzaal zijn (postmenopauzaal wordt gedefinieerd als niet gemenstrueerd hebben in het afgelopen jaar en een leeftijd hebben boven de 50 jaar)

- * chirurgische gesteriliseerd zijn

- * een medische aandoening hebben die zwangerschap voorkomt

- * onthouding voortzetten

- * of bereid zijn tot het gebruik van een aanvaardbare methode van effectieve anticonceptie tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (women of child-bearing potential, WOCBP) moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis AMG 416 in het huidige onderzoek.

-De proefpersoon moeten 3 of 4 maal per week hemodialyse ondergaan gedurende minimaal 3 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-Momenteel behandeling ondergaan in een ander onderzoek van een onderzoekshulpmiddel of een onderzoeksgeneesmiddel (anders dan bij een van de aangegeven hoofdonderzoeken).

-Andere onderzoeksprocedures tijdens deelname aan dit onderzoek zijn uitgesloten.

-De proefpersoon heeft bekende gevoeligheid voor een van de producten of componenten die zullen worden toegediend tijdens de dosering.

-De proefpersoon is cinacalcet voorgeschreven door de primaire nefroloog tussen de voltooiing van het hoofdonderzoek en het begin van de dosering met AMG 416 in het huidige onderzoek.

-De proefpersoon heeft een ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, verwarrend kan zijn voor de resultaten van het onderzoek of kan leiden tot extra risico voor de proefpersoon.

-De proefpersoon krijgt dialyse met voorgeschreven dialysaatcalciumconcentratie < 2.25 mEq/l

-De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.

-Voorgeschiedenis of bewijs van andere klinisch significante aandoening of ziekte (met uitzondering van de bovengenoemde) die naar het oordeel van de onderzoeker een risico zou vormen voor de veiligheid van de proefpersoon of de onderzoeksbeoordeling, -procedures of

*voltooiing zou verstoren.

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:	13-03-2015
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Eerste indiening
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015

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	EUCTR2013-004136-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02102204
CCMO	NL49763.056.14