

Een fase 3b, multicenter, gerandomiseerde-terugtrekking, placebogecontroleerd, dubbelblind, onderzoek met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van Tolvaptan (45 tot 120 mg/dag, gedeelde doses) te vergelijken bij deelnemers met chronische nierziekte tussen laat stadium 2 en vroeg stadium 4 als gevolg van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte

Gepubliceerd: 24-09-2014 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Het vergelijken van de werkzaamheid van behandeling met tolvaptan wat betreft het verminderen van de verandering in de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van beginwaarde voor behandeling tot opvolging na behandeling, in vergelijking met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41925

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Otsuka 156-13-210 (REPRISE)

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Autosomaal dominante polycystische nierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Otsuka America Pharmaceutical

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3b, OPC-41061, REPRISE, Tolvaptan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de werkzaamheid van behandeling met tolvaptan wat betreft het verminderen van de verandering in de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van beginwaarde voor behandeling tot opvolging na behandeling, in vergelijking met placebo, in deelnemers met laat-stadium chronische nierziekte (CKD, chronic kidney disease) te wijten aan ADPKD, die tolvaptan verdragen tijdens een initiële aanlooperperiode

Behandelverschil in de verandering van eGFR van voor de behandeling tot opvolging na de behandeling, op jaarbasis berekend (gedeeld) per behandelduur met het onderzoeksmiddel van elke deelnemer.

Secundaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de werkzaamheid van tolvaptan behandeling in het

verminderen van de afname van de jaarlijkse eGFR-helling, in vergelijking met placebo, in deelnemers met laat-stadium chronische nierziekte te wijten aan ADPKD, die tolvaptan verdragen tijdens een initiële aanlooperperiode. Ter vergelijking van de algehele en hepatische veiligheid van tolvaptan met placebo en ter vergelijking van de incidentie van ADPKD complicaties (uitkomsten) gedurende het onderzoek.

Behandelverschil in de op jaarbasis berekende helling van eGFR berekend per individuele deelnemer met behulp van een geschikte beginwaarde en beschikbare metingen na randomisatie en tijdens behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tolvaptan (OPC-41061) is een selectieve arginine vasopressine (AVP) type 2 (V2) receptor antagonist dat op dit moment goedgekeurd is in de Verenigde Staten, Europa, Australie, Canada, China, Hong Kong, Indonesie, Japan, Filipijnen, Republiek Korea, Taiwan, Thailand en Turkije voor verschillende vormen van hyponatremia, en in Japan ook voor volume overbelasting in hartfalen of levercirrose. Tolvaptan wordt ook onderzocht op gebruik in volwassenen om autosomale dominante polycystische nierziekten (ADPKD) te behandelen, een erfelijke aandoening die leidt tot progressieve afbraak van de normale nierstructuur leidend tot laat-stadium nierziekte (ESRD). Hoewel ADPKD een zeldzame genetische ziekte is, wordt het gerekend tot de zesde hoofdoorzaak voor ESRD in de VS (2,3% van de nieuwe ESRD gevallen).

Er is op dit moment geen behandeling die de groei van cysten vertraagt of de verslechtering in nierfunctie bij ADPKD. Huidige behandeling focust op verbetering van de pijnsymptomen, beheersen van de bloeddruk en behandeling van infecties met antibiotica. Geen van deze behandelingen richt zich op de onderliggende oorzaak van de ziekte. Vaak is een niertransplantatie de enige definitieve interventie voor renale complicaties in ADPKD wat meestal gebeurd na jaren van hemodialyse.

Het ontwikkelingsprogramma voor tolvaptan voor ADPKD werd in de VS als Fast-track aangewezen op 20 januari 2006 en weesgeneesmiddel op 6 april 2012. Tolvaptan is aangewezen als weesgeneesmiddel voor de preventie van de progressie van ADPKD in Japan op 11 augustus 2006. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) verleende aanwijzing als weesgeneesmiddel voor het gebruik van tolvaptan voor de behandeling van ADPKD op 5 augustus 2013. Als het wordt goedgekeurd, zal tolvaptan de eerste beschikbare therapie zijn om progressie van nierziekte bij volwassenen met ADPKD te vertragen.

Tolvaptan is klinisch effectief in het uitstellen van achteruitgang van de nierfunctie, zoals bepaald door veranderingen in serumcreatinine concentraties gedurende 3 jaar, in een internationale, multicenter, klinisch onderzoek bij patiënten met chronische nierziekte (CKD) fase 1 tot 3 als gevolg van ADPKD. Dit onderzoek toonde ook een acute en blijvende vermindering van de mate van groei van niercysten aan. Het huidige onderzoek dient om voorgaande resultaten te bevestigen en ons begrip van de veiligheid en werkzaamheid van tolvaptan in latere stadia van de ziekte uit te breiden met in het bijzonder CKD fasen 3b en 4.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van de werkzaamheid van behandeling met tolvaptan wat betreft het verminderen van de verandering in de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van beginwaarde voor behandeling tot opvolging na behandeling, in vergelijking met placebo, in deelnemers met laat-stadium chronische nierziekte (CKD, chronic kidney disease) te wijten aan ADPKD, die tolvaptan verdragen tijdens een initiële aanlooperperiode

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde-terugtrekking, placebogecontroleerd, dubbelblind, parallel-groepen onderzoek:

Screeningsperiode (1-2 weken): De screeningsperiode kan verlengd worden tot een aanvullende 8 weken voor deelnemers die aanpassing van medische zorg nodig hebben specifiek voor dit onderzoek. Dit kan bijvoorbeeld inhouden het stabiliseren van anti-hypertensieve regiminen voor deelnemers die staken met diuretica of "wash-out" van andere onderzoeksmiddelen. Preliminair geschiktheid voor het onderzoek zal aanvankelijk bepaald worden met gebruikmaking van historische laboratorium of beeldvormende data van de deelnemer. Geschiktheid zal worden bevestigd door berekening van de gemiddelde eGFR van de twee pre-behandeling, centrale-lab serum creatinine bepalingen van de deelnemer (tenminste 24 uur uit elkaar verzameld). De laatste screening visite op Dag -43 zal niet worden gepland totdat de laboratoriumresultaten van de tweede screeningvisite (V2) zijn ontvangen en beoordeeld. De eGFR waarden worden gebaseerd op de Chronische

Nierziekten-Epidemiologie (Chronic Kidney Disease-Epidemiology (CKD-EPI)) formule (eGFRCKD-EPI, hierna eGFR genoemd). Voor bevestiging van de ADPKD diagnose (m.b.v. de aangepaste Pei-Ravine criteria) kan bevestigende beeldvorming nodig zijn.

Placebo aanlooperperiode (1 week): Deelnemers krijgen een placebo (als een enkelvoudig-geblindeerde "nep" 15/15 mg dosering) in een dagelijkse gedeelde doses van een enkel 0 mg tablet na ontwaken en nog een 0 mg tablet ongeveer 8-9 uur later (afgekort als 0/0 mg), in een vorm die identiek is aan de tolvaptan-tabletten. Er wordt eenmaal bloed afgenomen op de laatste dag van de aanlooperperiode (Dag -36) voor metingen van doeltreffendheid en veiligheid. Deelnemers die niet in staat zijn het placebo dosisregime te verdragen worden beschouwd als "uitvallers tijdens aanloophase", zullen een einde behandeling (EoTx) visite afronden en na 7 dagen telefonisch worden opgevolgd om enig voortdurende bijwerkingen te bepalen.

Tolvaptan titratieperiode (2 weken): Deelnemers krijgen een opgesplitste dosis van 30/15 mg tolvaptan (enkelvoudig-geblindeerd) met een opwaartse titratie om de 3-4 dagen naar 45/15 mg, 60/30 mg, tot een maximale dosis van 90/30 mg per dag gedurende 2 weken. Deelnemers die niet in staat zijn om ten minste dagelijks 60/30 mg tolvaptan te verdragen worden beschouwd als "uitvallers tijdens aanloophase", zullen een einde behandeling (EoTx) visite afronden en na 7 dagen telefonisch worden opgevolgd om enig voortdurende bijwerkingen te bepalen. Er wordt op de laatste dag van deze periode bloed bij de deelnemers afgenomen voor meting van werkzaamheid en veiligheid.

Tolvaptan aanlooperperiode (3 weken): Proefpersonen die een behandeling met een dagelijks dosisregime tolvaptan 60/30 mg of 90/30 mg verdragen, doen mee aan de tolvaptan-aanlooperperiode (enkelvoudig-geblindeerd) op de getolereerde dosis gedurende 3 aanvullende weken. Met uitzondering van het behandelen van bijwerkingen (adverse events, AE's) zijn er geen dosisaanpassingen toegestaan. Deelnemers die niet in staat zijn om ten minste 3 weken lang dagelijks 60/30 mg of meer tolvaptan te verdragen worden beschouwd als "uitvallers tijdens aanloophase", zullen een einde behandeling (EoTx) visite afronden en na 7 dagen telefonisch worden opgevolgd om enig voortdurende bijwerkingen te bepalen. Gedurende de laatste 2 weken van deze periode wordt er 2 keer op afzonderlijke dagen bloed afgenomen (tenminste 24 uur uit elkaar), waaronder op de laatste dag van de aanlooperperiode, voor bepaling van doeltreffendheid en veiligheid.

Dubbelblinde, gerandomiseerde behandelingsperiode (12 maanden): Alleen deelnemers die het einde van de aanlooperperiode met tolvaptan halen en dagelijks tolvaptan 60/30 mg of 90/30 mg kunnen verdragen *voor de rest van hun leven* zijn geschikt om mee te doen aan deze periode. De randomisatie is 1:1 tussen tolvaptan en placebo. Deelnemers worden gestratificeerd op hun beginwaarde-eGFRCKD-EPI, met een drempelwaarde van ≤ 45 of > 45 ml/min/1,73m², en op leeftijd (≤ 55 of > 55 jaar oud). Deelnemers worden ook gestratificeerd op totaal niervolume (TNV; ≤ 2000 ml of > 2000 ml), indien bekend. Na

randomisatie wordt de maximaal getolereerde dosis tolvaptan, zoals bepaald tijdens de aanlooperperiode, of het equivalent ervan in overeenkomstige placebotabletten, verstrekt naargelang het resultaat van de randomisatie van de deelnemer. Als verdere verdraagzaamheid een probleem wordt, kunnen proefpersonen omlaag titreren tot 45/15 (of 30/15 mg, met goedkeuring door de medische monitor) of indien nodig de behandeling tijdelijk onderbreken. Terugkeren naar een hogere dosis is ook toegestaan.

Opvolgperiode (3 weken): Voor gerandomiseerde deelnemers, na Maand 12 (of de EoTx visite, indien een deelnemer vroegtijdig staakt met het onderzoeksmiddel) zal iedere deelnemer deelnemen aan een 3 weken durende opvolgperiode. Tijdens de eerste week van deze periode zullen geen bepalingen worden gedaan; echter 3 visites worden gepland voor de laatste 2 weken van opvolging voor meting van werkzaamheid en veiligheid na behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tolvaptan-tabletten (15 of 30 mg) of overeenkomstige placebo worden door de deelnemers zelf oraal ingenomen als opgesplitste dosis, eenmaal bij het wakker worden en eenmaal ongeveer 8-9 uur later. Doses worden uitgedrukt in vroege dosis/late dosis (bijv. 60/30). Placebo zal worden toegediend bij alle deelnemers gedurende de placebo aanlooperperiode als een enkelvoudig-geblindeerde "nep" 15/15 mg dosis. Tolvaptan behandelingen omvatten 30/15, 45/15, 60/30 en 90/30 mg en worden tijdens de titratieperiode van tolvaptan tot verdraagbaarheid getitreerd, en gaan daarna met de maximaal getolereerde dosis door tijdens de tolvaptan-aanlooperperiode en gedurende de dubbelblinde, gerandomiseerde behandelingsperiode bij die deelnemers die naar tolvaptan werden gerandomiseerd (placebodeelnemers krijgen overeenstemmende placebotabletten).

Inschatting van belasting en risico

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat nadat het medicijn afbreekt, bijproducten kunnen ophopen in het lichaam. Hoewel deze producten niet actief lijken en lange termijn onderzoeken bij dieren en bij mensen zijn uitgevoerd, weten we niet of er bij de mens andere lange termijn effecten zijn.

Frequent voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij ten minste 3% van alle deelnemers die tolvaptan kregen, ongeacht hun gezondheid voor deelname) die zijn gemeld tijdens onderzoeken met tolvaptan en placebo omvatten verhoogde dorst, toegenomen ernst van hartfalen bij personen die al hartfalen hebben, droge mond, misselijkheid, vaak plassen (frequentie en volume tbij dag en nacht), duizeligheid, constipatie, lage bloeddruk, hoge bloeddruk, diarree, vermoeidheid, moeite met slapen, toename of afname van het kaliumgehalte in het bloed, lage bloedcellen, nier- of blaasontsteking, verhoogd creatinine in het bloed (een afvalproduct naar de nieren gebracht voor filteren), braken, hoesten, verminderde eetlust, infectie in de longen, zwelling in de armen of benen, hoofdpijn, pijn in de borst, nieren, buik, rug, armen of benen, koorts,

verhoogde niveaus van urinezuur in het bloed en kortademigheid.

Minder frequente maar ernstige medische problemen zijn waargenomen bij sommige onderzoeksdeelnemers. Deze omvatten hartfalen, beroerte, glaucoom, huidkanker of zelfs dood. Omdat zulke ernstige medische problemen zeldzaam zijn, en gezien de ernst van de medische toestand van de deelnemer voor het onderzoek, is niet bekend of dergelijke problemen zouden hebben plaatsgevonden als de patiënt had deelgenomen aan de studie of niet.

Tijdens een verkennend klinisch onderzoek met tolvaptan voor de behandeling van ADPKD, werd een verhoogd risico op leverbeschadiging gevonden. Afwijkende leverfuncties en leverschade kwamen vaker voor bij patiënten die tolvaptan ontvingen dan degenen met een placebo. Deze bevindingen wijzen erop dat tolvaptan permanente leverschade kan veroorzaken. Geen ADPKD patiënt in een klinisch onderzoek heeft tekenen van blijvende schade aan de lever gehad, maar het kan voorkomen en kan een levertransplantatie nodig hebben of de dood veroorzaken. In andere klinische onderzoeken met tolvaptan (met inbegrip van de onderzoeken in hyponatriëmie, hartfalen, cirrose en patiënten met hepatisch oedeem) zijn tekenen van onderzoeksmiddel-geïnduceerde leverschade niet waargenomen.

Contactpersonen

Publiek

Otsuka America Pharmaceutical

Research Boulevard 2440
Rockville Maryland 20850
US

Wetenschappelijk

Otsuka America Pharmaceutical

Research Boulevard 2440
Rockville Maryland 20850
US

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)

- eGFR tussen 25 en 65 ml/min/1,73m² (18 tot 55 jaar oud) of eGFR tussen 25 en 44 ml/min/1,73m² (56 tot < 66 jaar oud) (met bewijs van ADPKD progressie; eGFR vermindering van > 2.0 mL/min/1.73 m² per jaar, gebaseerd op historisch eGFR data en met goedkeuring van de medische monitor).
- Tolvaptan naïef
- Diagnose van ADPKD volgens gemodificeerde Pei-Ravine-criteria
- Met familievoorgeschiedenis: meerdere cysten per nier (3 indien door sonografie, 5 indien door met computertomografie of beeldvorming met magnetische resonantie).
- Zonder familievoorgeschiedenis: 10 cysten per nier (door een van bovenstaande radiologische methode) en exclusie van andere cystische nierziekten.
- Verdeling en aantal cysten consistent met het waargenomen niveau van renale functie gebrek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vrouwen van vruchtbare leeftijd die niet bereid zijn om 2 verschillende voorbehoudsmiddelen te gebruiken of onthouding gedurende het onderzoek en tot 30 dagen na de laatste dosis IMP.
- Vrouwen die borstvoeding geven.
- Noodzaak voor chronisch gebruik van diuretica.
- Verslechterd of abnormaal functioneren van de lever anders dan verwacht kan worden bij ADPKD met typische cystische leverziekte tijdens de pre-randomisatie periode.
- Deelnemers met gevorderde diabetes (bijv. geglycosyleerd hemoglobine [HgbA1c] > 7,5 en/of glucosurie door dipstick, significante proteinuria, retinopathie), bewijs van bijkomende significante nierziekte(n) (d.w.z., huidige actieve glomerulaire nefritis), nierkanker, enkele nier of recente (binnen de laatste 6 maanden) nierchirurgie, of acute nierschade.
- Deelnemers met contra-indicaties voor benodigde onderzoeksprocedures.
- Deelnemers die, naar de mening van de onderzoeksarts of medische toezichthouder, een

medische voorgeschiedenis of medische bevindingen hebben die strijdig zijn met veiligheid of naleving van de onderzoeksprocedures.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-06-2015
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 04-07-2017
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	ID
EudraCT	EUCTR2014-000226-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02160145
CCMO	NL50220.042.14