

Een fase 3 gerandomiseerd, open-label (geblindeerd voor de sponsor), actief gecontroleerd, voorvalgedreven onderzoek met parallelle groepen en in meerdere centra voor niet-dialyseproefpersonen met anemie geassocieerd met chronische nierziekte (chronic kidney disease, CKD) om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van daprodustat vergeleken met darbepoëtine alfa.;Anemie-Studies in CKD: Erythropoïësis via een Nieuwe PHI Daprodustat-Niet-Dialyse (ASCEND-ND)

Gepubliceerd: 03-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Co-primair (parallel getest voor non-inferioriteit):* Vergelijken van daprodustat met darbepoëtine alfa op CV-veiligheid (non-inferioriteit)* Vergelijken van daprodustat met darbepoëtine alfa op Hgb-werkzaamheid (non-inferioriteit)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50351

Bron

Verkorte titel

ASCEND-ND - 200808

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Bloedarmoede, chronische nierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: industry: GSK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anemie, chronische nierziekte, erytropoëtine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Tijd tot het eerste optreden van een bevestigd ernstig cardiovasculair voorval (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event) [combinatie van overlijden door alle oorzaken, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte]
- * Gemiddelde verandering in Hgb tussen baseline en evaluatieperiode (EP, gemiddelde van week 28 tot 52)

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot eerste optreden van een bevestigd
- * MACE
- * MACE of een trombo-embolisch voorval (vasculaire toegang trombose, diepe veneuze trombose of longembolie)

- * MACE of een hospitalisatie voor hartfalen (HF)

- Tijd tot progressie van CKD

Veiligheid :

- * Incidentie en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (SAE),

waaronder bijwerkingen van bijzonder belang

- * Redenen voor stopzetting van de gerandomiseerde behandeling

- * Absolute waarden en veranderingen vanaf de baseline in de

laboratoriumparameters, bloeddruk en hartslag

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Daprodustat (GSK1278863) is een hypoxie induceerbare factor prolyl hydroxylaseremmer (HIF-PHI), die momenteel wordt onderzocht als behandeling voor anemie geassocieerd met CKD voor zowel dialyseproefpersonen als ND-proefpersonen, waar adequate veiligheid en werkzaamheid zijn gedemonstreerd in klinische onderzoeken die tot 24 weken duren. Zowel preklinische als klinische gegevens tonen aan dat daprodustat de productie van erytropoëetine (EPO) stimuleert, wat leidt tot verhoogde erytropoëse en een verhoging van Hgb-concentraties. Deze verhogingen in Hgb worden bereikt met piekplasma EPO-blootstellingen die aanmerkelijk lager zijn dan die die in rhEPO's werden geobserveerd.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme om erytropoëse te stimuleren via inhibitie van de HIF-prolyl hydroxylase-enzymen, wordt verondersteld dat daprodustat moet worden geassocieerd met een lager aantal MACE's (Major Adverse Cardiovascular Events) door Hgb te verhogen zonder de suprafysiologische EPO-concentraties die met een rhEPO-behandeling worden geassocieerd. Zo worden verhogingen van de bloeddruk en andere bijwerkingen van hoge EPO-niveaus mogelijk vermeden. Een fase 2B klinisch onderzoek bij ND-proefpersonen met anemie geassocieerd met CKD, toonde aan dat daprodustat Hgb kan verbeteren en handhaven tot maximum 24 weken, met minimale effecten op de EPO-concentratie in plasma. Een behandeling

met daprodustat gedurende maximum 24 weken toonde een bijwerkingprofiel (AE) dat consistent is met de patiëntenpopulatie.

Dit Fase 3-onderzoek zal de veiligheid en werkzaamheid evalueren van daprodustat, vergeleken met darbepoëtine alfa, in de behandeling van anemie geassocieerd met CKD bij ND-proefpersonen. Beide co-primaire eindpunten moeten voldoen aan de non-inferioriteit van daprodustat tegenover darbepoëtine alfa, opdat het onderzoek succesvol is en zodat van de analyses kan worden overgegaan naar het testen van de belangrijkste secundaire eindpunten. Gegevens uit dit onderzoek hebben als bedoeling het gebruik van daprodustat te ondersteunen voor de behandeling van anemie geassocieerd met CKD, bij patiënten die geen dialyse krijgen.

Doel van het onderzoek

Co-primair (parallel getest voor non-inferioriteit):

- * Vergelijken van daprodustat met darbepoëtine alfa op CV-veiligheid (non-inferioriteit)
- * Vergelijken van daprodustat met darbepoëtine alfa op Hgb-werkzaamheid (non-inferioriteit)

Onderzoeksopzet

- * Dit is een gerandomiseerd, open-label (geblindeerd voor de sponsor), actief gecontroleerd, parallelgroep, voorvalgedreven onderzoek in meerdere centra voor ND-proefpersonen met anemie geassocieerd met CKD.
- * Dit onderzoek zal bestaan uit vier onderzoeksperioden: een screeningperiode van 4 weken, een placebo aanlooperperiode van 4 weken, een behandelingsperiode en een follow-upperiode. Eerdere behandeling met erythropoëse-stimulerende middelen (ESA's , Erythropoietin-Stimulating Agents), indien aanwezig, wordt voortgezet tijdens de screening- en aanlooperperioden.
- * De totale duur van het onderzoek is afhankelijk van de accumulatie van 945 bevestigde eerste MACE's (d.w.z. het is voorvalgedreven), tenzij de beoordeling van de voorlopige gegevens door de onafhankelijke datamonitoringcommissie (IDMC) aanbeveelt dat het onderzoek vroeger moet worden stopgezet.
- * Proefpersonen zullen worden gestratificeerd volgens regio, volgens huidig gebruik van een ESA en volgens deelname aan het deelonderzoek voor ambulante bloeddrukcontrole (ABPM).
- * Na de stratificatie zullen de proefpersonen in een 1:1 verhouding worden gerandomiseerd om oraal daprodustat of subcutaan (SC) darbepoëtine alfa te ontvangen.
- * Beide behandelingsgroepen (daprodustat en darbepoëtine alfa) zullen een protocolspecifiek gerandomiseerd algoritme volgen voor dosisaanpassing van de behandeling om Hgb binnen het doelbereik van 10-11 g/dl te bereiken en/of te onderhouden. Dosisveranderingen zullen worden geprogrammeerd via het interactief responstechnologiesysteem (IRT) voor beide gerandomiseerde

behandelingsgroepen.

- * Om te zorgen dat de proefpersonen ijzerverzadigd blijven en om mogelijke ijzerstapeling tijdens het onderzoek tot een minimum te beperken, zal de onderzoeker de controlecriteria voor ijzer opvolgen, vanaf de randomisatie tot het einde van de onderzoeksbehandelingsperiode.
- * Een algoritme voor noodbehandeling moet de kans dat proefpersonen die gedurende langere tijd onvoldoende respons hebben op hun anemiebehandeling minimaliseren, en moet ervoor zorgen dat er consistentie is wat betreft de toepassing van de noodbehandeling tijdens het hele onderzoek.
- * GSK zal de gerandomiseerde behandeling voorzien: daprodustat of darbepoëtine alfa.

Onderzoeksproduct en/of interventie

oraal daprodustat of subcutaan (SC) darbepoëtine alfa

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel, de vergelijkingsgeneesmiddelen en studie procedures gaan gepaard met bepaalde risico's en mogelijke ongemakken. Dit protocol maakt gebruik van voorzorgsmaatregelen om gekende en mogelijke risico's bij gerandomiseerde proefpersonen tegen te gaan (Zie protocol Bijlage 4). Deze omvatten onder andere het monitoren van de patient, zorgvuldige controle van Hgb, richtlijnen voor aanpassen van de dosering en een IDMC die toezicht houdt op de veiligheidsgegevens afkomstig uit dit onderzoek.

In klinische onderzoeken die tot maximum 24 weken duren, bij proefpersonen met anemie geassocieerd met CKD, blijkt daprodustat Hgb te behandelen tot het doelbereik. Daprodustat kan verschillende belangrijke voordelen bieden die rhEPO en andere ESA's niet kunnen bieden. Het is een medicatie voor oraal gebruik en moet niet gekoeld worden bewaard zoals rhEPO, wat het gebruiksgemak verhoogd voor patiënten en zorgverleners. Na de toediening van daprodustat hebben gegevens erop gewezen dat de verhogingen in Hgb die werden bereikt met blootstelling aan EPO lager zijn dan die die geobserveerd werden met rhEPO. De behandeling van anemie door CKD met rhEPO wordt geassocieerd met een verhoogd CV-risico wat wordt verondersteld verband te houden met de eraan verbonden verhogingen in EPO-blootstelling met rhEPO; daarom kan daprodustat mogelijk Hgb verhogen zonder dezelfde CV-risico's die verbonden zijn aan rhEPO. Andere mogelijke voordelen zijn onder andere een mogelijke verbetering van ijzerbeschikbaarheid voor erytropoëse, de mogelijke succesvolle behandeling van rhEPO hyporesponders en de mogelijke behandeling van anemie zonder door rhEPO geïnduceerde hoge bloeddruk te veroorzaken.

Gelet op deze voorzorgsmaatregelen, alsook het mogelijke voordeel van daprodustat voor de behandeling van anemie geassocieerd met CKD, vergeleken met de huidige standaard, wordt de algemene voordeel-risicobalans als positief

beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Iron Bridge Road, Stockley Park West 1-3
Uxbridge, Middlesex UB11 1BT
GB

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Iron Bridge Road, Stockley Park West 1-3
Uxbridge, Middlesex UB11 1BT
GB

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)

Een proefpersoon komt alleen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek indien alle volgende criteria van toepassing zijn tijdens screening (Week-8) en randomisatie (Dag 1), tenzij anders aangegeven.

1. Leeftijd (alleen te bevestigen tijdens screening): 18 tot en met 99 jaar

oud).

2. CKD stadium (alleen te bevestigen tijdens screening) "Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" (KDOQI) CKD stadia 3, 4, of 5 gedefinieerd door middel van eGFR met gebruikmaking van de CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formule [Levey, 2009].

3. ESAs:

- Groep 1 (geen gebruik makend van ESAs): geen ESA gebruik binnen 6 weken voorafgaand aan screening en geen ESA gebruik tussen screening en randomisatie (Dag 1).

- groep 2 (ESA gebruikers): gebruik van goedgekeurde ESA (zie voetnoot in protocol) gedurende zes weken voorafgaand aan screening en doorgaan met gebruik tussen screening en randomisatie.

4. HemoCue Hgb concentratie (range is gespecificeerd in het protocol): Hgb gedefinieerd volgens ESA gebruik

5. Correct gebruik van placebo [randomisatie (alleen Dag 1)]: *80% en * 120% correct gebruik van placebo gedurende de run-in periode (NB: voor ESA gebruikers, dit is naast de ESA behandeling).

6. Geïnformeerde toestemming (alleen screening): in staat zijn om schriftelijke toestemming te verlenen, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen die in het toestemmingsformulier en in het protocol zijn beschreven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een proefpersoon zal niet in aanmerking komen voor inclusie in dit onderzoek, indien tijdens screening (Week -8) of randomisatie (Dag 1) wordt voldaan aan een van de volgende criteria, tenzij anders gespecificeerd.

CKD gerelateerde criteria

1. Dialyse: dialyse ondergaan of klinische aanwijzingen van een naderende noodzaak om dialyse te initiëren binnen 90 dagen na de start van de studie (Dag 1).

2. Niertransplantatie: geplande transplantatie van een nier van een levende gerelateerde of een levende niet-gerelateerde donor binnen 52 weken na de start van de studie (Dag 1).

Anemie gerelateerde criteria

3. Ferritine (alleen tijdens screening): *100 ng/mL (*100 ug/L).

4. Transferrine verzadiging (TSAT) (alleen tijdens screening): *20%. Als het laboratoriumverslag laat zien dat TSAT 18-20% is, dan kunnen maximaal twee nieuwe tests met gebruik van een nieuw bloedmonster worden aangevraagd. Deze nieuwe tests kunnen plaatsvinden gedurende de screening en run-in tot twee weken voorafgaand aan de verwachte randomisatie (Dag 1); de waarde van de finale nieuwe test moet >20% om geschiktheid te bevestigen.

5. Aplasia: Geschiedenis van beenmerg aplasie of *pure red cel aplasia*.

6. Andere oorzaken van anemie: unbehandelde pernicieuze anemie, thalassemie major, sikkelcelanemie of myelodysplastisch syndroom.

7. Gastro-intestinale (GI) bloeding: aanwijzingen voor actieve bloedingen bij maag-, duodenum of oesofagiale zweren OF klinisch significante GI bloeding *4 weken voorafgaand aan screening tot aan randomisatie (Dag 1).

CV ziekte-gerelateerde criteria

8. MI of acuut coronair syndroom: *4 weken voorafgaand aan screening tot aan randomisatie (Dag 1).

9. Beroerte of transient ischemic attack (TIA): *4 weken voorafgaand aan screening tot aan randomisatie (Dag 1).

10. Hartfalen (HF): Chronische Klasse IV HF, zoals gedefinieerd door het functionele classificatie systeem van de New York Heart Association (NYHA).

11. Huidige ongecontroleerde hypertensie: Huidige ongecontroleerde hypertensie zoals bepaald door de onderzoeker.

12. QTcB (Dag 1): QTcB >500 msec, of QTcB >530 msec bij proefpersonen met bundeltakblok. Er is geen QTc exclusie voor proefpersonen met een ritme dat voornamelijk afkomstig is van een ventriculaire pacemaker

Andere ziektegerelateerde criteria

13. Leverziekte: (een van de volgende):

- Alanine transaminase (ALT) >2x de bovenste limiet van normaal (ULN) (alleen screening)

- Bilirubine >1.5xULN (alleen screening)

NB: geïsoleerde bilirubine >1.5xULN is acceptabel als bilirubine gefractioneerd is en directe bilirubine <35%.

- huidige instabiele lever of galblaasziekte zoals beoordeeld door de onderzoeker, over het algemeen door de aanwezigheid van ascites, encefalopathie, coagulopathie, hypo-albuminemie, spataderen van de oesophagus of de maag, persistente geelzucht of cirrose.

NB: Stabiele chronische leverziekte (waaronder asymptomatische galstenen, chronische hepatitis B of C, of syndroom van Gilbert) zijn acceptabel indien de proefpersoon aan de overige ingangseisen voldoet

14. Maligniteit: geschiedenis van maligniteiten binnen de afgelopen twee jaar voorafgaand aan de screening tot aan randomisatie (Dag 1) of huidige behandeling van kanker of complexe niercyste (bv Bosniak Categorie II F, III of IV) > 3cm. NB: de enige uitzondering is gelokaliseerde plaveisel of basaalcel carcinoom van de huid die definitief behandeld is binnen 4 weken voorafgaand aan screening.

Bijkomende medicatie en andere gerandomiseerde behandelingsgerelateerde criteria

15. Ernstige allergische reacties: geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties of overgevoeligheid voor hulpstoffen in het onderzoeksgeneesmiddel (raadpleeg de daprodustat IB), of epoetin alfa of darbepoetin alfa (raadpleeg de product labels).

16. Medicatie en supplementen

Gebruik van sterke CYP2C8 remmers (bv gemfibrozil) of sterke CYP2C8 induceerders (bv., rifampin/rifampicine).

17. Deelname aan andere onderzoeken: gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen of medische hulpmiddelen voorafgaand aan screening tot aan randomisatie (Dag 1).

NB: ten tijde van screening heeft dit exclusie criterium betrekking op het

gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen of, indien dit langer is, binnen vijf halfwaardetijden van het betreffende onderzoeksmiddel, voorafgaand aan screening.

18. Eerdere behandeling met daprodustat: eerdere behandeling met daprodustat met een behandelingsduur van > 30 dagen.

Algemene gezondheidscriteria

19. ALLEEN vrouwen: Proefpersoon is zwanger [zoals bevestigd door een positieve serum humane chorionisch gonadotrofine (hCG) test, alleen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (FRP)], proefpersoon geeft borstvoeding, of kan zwanger worden en stemt niet in met het gebruik van een van de voorbehoedsmiddelen die worden genoemd in de lijst met betrouwbare methoden voor het vermijden van zwangerschap in appendix 5 van het protocol.

20. Andere aandoeningen: alle andere aandoeningen, klinische of laboratorium afwijkingen, of onderzoeksbevinding waarvan de onderzoeker oordeelt dat dit de proefpersoon aan een onacceptabel risico zou blootstellen, die het naleven van de studievereisten zouden beïnvloeden (bv intolerantie voor rhEPO) of die een belemmering zou vormen voor het begrijpen van de doelen van de onderzoeksprocedures of mogelijke consequenties van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-11-2017
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aranesp®
Generieke naam:	Darbepoetine alfa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Daprodustat
Generieke naam:	Daprodustat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
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	EUCTR2016-000542-65-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02876835
CCMO	NL58802.056.16