

Een geïntegreerd, open-label basket-onderzoek naar de farmacokinetiek en veiligheid van daprodustat voor de behandeling van bloedarmoede die in verband staat met chronische nierziekte bij jongens en meisjes van 3 maanden tot onder de 18 jaar die al dan niet dialyse nodig hebben.

Gepubliceerd: 28-09-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Primair: • De veiligheid beschrijven van daprodustat, algemeen (voor alle leeftijden) en in elke leeftijdsgroep. Secundair: • Veranderingen in andere parameters die relevant zijn voor de veiligheid beschrijven, in het algemeen en in elke leeftijdsgroep...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53430

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASCEND-P

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Bloedarmoede, Chronische Nierziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GSK Research & Development Limited

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline Research & Development Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedarmoede, Chronische Nierziekte, Daprodustat, Pediatrisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's), bijwerkingen van speciaal belang (AESI's) en AE's die leiden tot stopzetting van de onderzoeksinterventie.

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen ten opzichte van baseline in laboratoriumveiligheidsparameters, bloeddruk (BP), hartslag (HR), lengte en gewicht op elk tijdstip.

Op elk tijdstip in het onderzoek:

- Hgb-waarde.
- Hgb-verandering vanaf baseline.
- Hgb boven, onder en binnen het streefbereik (10 tot 12 g/dl).

Op elk tijdstip in het onderzoek:

- Daprodustat-dosis.
- Daprodustat-dosiswijziging t.o.v. de startdosis.

Tijdens het verloop van het onderzoek:

- Aantal dosiswijzigingen.

- PK-parameters: maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en gebied onder de curve

(AUC) bij stabiele toestand (steady-state).

- Plasmaconcentraties van elke daprodustat-metabooliet bij pre-dosis (dal)

tussen week 2 en week 4, en overeenkomstige C_{max} als de gegevens het toelaten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bloedarmoede die in verband staat met chronische nierziekte (CKD) treft de meeste kinderen met matige tot gevorderde CKD. Het komt voor bij 58% van de patiënten met CKD stadium 2 en stijgt tot 93% bij patiënten met CKD stadium 5. Net als bij volwassenen is bloedarmoede voornamelijk het gevolg van verminderde erythropoëtinproductie door falende nieren en kan het worden behandeld met interventies die de erythropoëtinedeficiëntie herstellen.

Daprodustat is uitgebreid onderzocht bij volwassenen voor de behandeling van anemie geassocieerd met CKD. Hierbij werden dosisafhankelijke verhogingen van hemoglobine (Hgb) aangetoond bij patiënten met CKD die geen behandeling met erythropoësestimulerende middelen (ESA) kregen voor hun bloedarmoede of het voor vermogen om een bestaande ESA-therapie bij CKD-patiënten op eerdere stabiele therapie doeltreffend te vervangen. Daprodustat is niet onderzocht bij een pediatrische populatie met renale anemie, waar, ondanks de beschikbare behandelingen van injecteerbare ESA-therapie en ijzersuppletie volgens de standaardzorg (SoC), er een on vervulde medische behoefte blijft aan alternatieve behandelingen.

Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de farmacokinetiek (PK), veiligheid en werkzaamheid (Hgb-respons) van daprodustat bij kinderen (van 3 maanden tot 11 jaar oud) en jongeren (van 12 tot 17 jaar oud) met bloedarmoede van CKD bij zowel ESA-gebruikers als niet-gebruikers.

Doel van het onderzoek

Primair:

- De veiligheid beschrijven van daprodustat, algemeen (voor alle leeftijden) en in elke leeftijdsgroep.

Secundair:

- Veranderingen in andere parameters die relevant zijn voor de veiligheid beschrijven, in het algemeen en in elke leeftijdsgroep.

- Het effect beschrijven van daprodustat op Hgb, globaal en in elke leeftijdsgroep (en bovendien globaal in alle leeftijden door ESA-gebruik [ja/nee] bij inschrijving voor het onderzoek).
- De verandering van de vereiste dosis beschrijven in de loop van de tijd, in elke leeftijdsgroep.
- De PK van daprodustat karakteriseren in in elke leeftijdsgroep.
- Beschrijven van de systemische blootstelling aan de metabolieten van daprodustat M2, M3, M4, M5, M6 en M13 in elke leeftijdsgroep.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, basket, single-arm, internationaal, multicenter onderzoek naar de PK (4 weken), veiligheid (52 weken) en Hgb-response (52 weken) naar daprodustat oraal bij kinderen en jongeren met bloedarmoede die in verband staat met chronische nierziekte waarin 2 onafhankelijke sub-onderzoeken (Non-dialyse en Dialyse) zijn verwerkt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle deelnemers krijgen gedurende 52 weken orale daprodustat en worden na voltooiing van de behandeling nog 4 weken gevolgd. Het laagste gedefinieerde dosisniveau (0,125 mg eenmaal daags [QD]) wordt bereikt door driemaal per week 0,25 mg toe te dienen (TIW). Alle andere dosisstappen hebben betrekking op de QD doseringsfrequentie. De initiële startdosis is afhankelijk van de Hgb van de deelnemer bij baseline, ESA en dialysestatus. Dosisaanpassing, volgens een leeftijdsspecifiek algoritme binnen het bereik van 0,125 mg tot 24 mg QD-equivalent, wordt uitgevoerd om de Hgb binnen een streefbereik te bereiken en te behouden.

Inschatting van belasting en risico

Kijk in het Overzicht van Activiteiten in het protocol op pagina 16-19.

Dit onderzoek duurt ongeveer 1 jaar en 2 maanden voor deelnemers. In deze periode bezoekt een deelnemer het ziekenhuis ten minste 14 keer, maar dit kan vaker zijn als meer bezoeken nodig zijn.

Tijdens een bezoek kunnen de volgende testen, beoordelingen en metingen worden uitgevoerd. Maar niet noodzakelijk tijdens elk bezoek.

- We stellen vragen over je demografische gegevens
- We stellen vragen over je etnische achtergrond. We doen dit om te zien of het onderzoeksmiddel bij verschillende bevolkingsgroepen werkt.
- We stellen vragen over je medische en behandelingsgeschiedenis. We zullen je ook vragen stellen over je bloedtransfusiestatus en je status wat betreft ijzersupplementen. En, indien van toepassing, worden er vragen gesteld over je dialyse- en transplantatiestatus.

- We maken een elektrocardiogram (ECG), dat de activiteit van je hart registreert.
- We doen een lichamelijk onderzoek
- We meten je lengte en gewicht
- We meten je vitale functies, bv. bloeddruk, hartfrequentie.
- Bloedonderzoek
- Zwangerschapstest, als je een vrouw bent die zwanger kan worden.
- Beoordeling van je lichamelijke ontwikkeling
- Een vragenlijst invullen over hoe makkelijk en acceptabel het is om het onderzoeksmiddel in te nemen.

Dit onderzoek bevat een PK bloedafname deel. Afhankelijk van wanneer een deelnemer mee begint te doen met het onderzoek, kan dit PK deel verplicht of optioneel zijn. Als een deelnemer hier aan meedoet, wordt extra bloed verzameld op Dag 1, Week 2 en Week 4.

Contactpersonen

Publiek

GSK Research & Development Limited

Great West Road 980
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GB

Wetenschappelijk

GSK Research & Development Limited

Great West Road 980
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelnemer moet 3 maanden tot <18 jaar oud zijn.

Opmerking: te vroeg geboren baby's (onder 32 weken zwangerschap) moeten een chronologische leeftijd van ten minste 6 maanden hebben.

2. Deelnemers die bloedarmoede hebben die in verband staat met CKD:

Non-dialyse subonderzoek: CKD stadium 3, 4, 5 (niet bij dialyse) op basis van eGFR met behulp van de Schwartz-vergelijking aan het bed $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Dialyse sub-onderzoek: Prevalente dialysepatiënten (stadium 5d CKD) gedefinieerd als patiënten die onderhoudsdialyse ondergaan met een duur van ≥ 30 dagen

EN

- Indien geen gebruik wordt gemaakt van ESA's: Hgb 7,0 tot 11,0 g/dl

OF

- Indien gebruik wordt gemaakt van ESA's: Hgb 9,5 tot 12,0 g/dl

3. Gewichtsbeperkingen zijn van toepassing op deelnemers voor elke leeftijdsgroep. Hierbij wordt rekening gehouden met het volgende:

- In de 3 jongere leeftijdsgroepen (<12 jaar) is het aantal TfOS dat ze in het onderzoek kunnen krijgen om zeker te zijn dat de dosering ruim onder de limieten voor hulpstoffen ligt. Het gewicht dat wordt gebruikt voor de berekening van de hulpstoffenlimiet in elke leeftijdsgroep is gebaseerd op de mediane gewichten bij meisjes (lichter dan jongens) volgens de WHO minus 2 SD voor het jongste kind in elke leeftijdsgroep (d.w.z. 6 jaar, 2 jaar en 3 maanden).

- Het minimale gewicht dat wordt gebruikt in de aannames van het PBPK model, zie rubriek 4.3.

- Iets wat relevant is voor de jongste patiënten (3 maanden), houdt het minimumgewicht ook rekening met de hoeveelheid bloed die nodig is voor onderzoekstijdstippen in verhouding tot het percentage bloedvolume om te voldoen aan de richtlijnen voor klinische onderzoeken bij kinderen, zie rubriek 8.4.1.

Deelnemers moeten het minimumgewicht wegen of overschrijden dat vereist is voor deelname aan het onderzoek, getabelleerd voor hun leeftijdsgroep, zoals aangegeven in de tweede kolom van tabel 12:

4. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname in volgende gevallen:

- ze is pre-menarchaal, of
- ze is niet zwanger zoals bevestigd door een negatieve test op humaan choriongonadotrofine (hCG) als ze in staat is om zwanger te worden. Voor testen is serum-hCG vereist als $eGFR \leq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Anders is een urine-hCG-test ook aanvaardbaar.

Vrouwen die zwanger kunnen worden (FOCBP, females of child-bearing potential) moeten zich verplichten tot consistent en correct gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode (zie rubriek 10.4) tot minimaal 30 dagen na de laatste dosis daprodustat. Voor FOCBP is een zwangerschapstest vereist. Deze test zal worden uitgevoerd bij de eerste screening en bij elk gepland bezoek tijdens het onderzoek, inclusief het follow-upbezoek (zie rubriek 8.2.5).

De onderzoeker is verantwoordelijk voor het beoordelen van de medische geschiedenis, menstruatiegeschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico op opname van een vrouw met een vroege onopgemerkte zwangerschap te verminderen.

Opmerking: als de mogelijkheid om zwanger te worden verandert na aanvang van het onderzoek (bijv. bij een pre-menarchale vrouwelijke deelnemer treedt menarche op) of het risico op zwangerschap verandert (bijv. een vrouwelijke deelnemer die niet heteroseksueel actief is, wordt seksueel actief), moet de deelnemer dit bespreken met de onderzoeker, die moet bepalen of een vrouwelijke deelnemer moet beginnen met een zeer doeltreffende anticonceptiemethode. Als de reproductieve status twijfelachtig is, moet bijkomende evaluatie worden overwogen.

5. De onderzoeker, of een door de onderzoeker aangewezen persoon, zal schriftelijke geïnformeerde toestemming verkrijgen van de wettelijke voogd van elke onderzoeksdeelnemer (zoals gedefinieerd in rubriek 10.1.3) en de instemming van de deelnemer, indien van toepassing, vóór een onderzoeksspecifieke activiteit wordt uitgevoerd (tenzij een verklaring van afstand van geïnformeerde toestemming is verleend door een IRB/IEC). Alle wettelijke voogden moeten volledig worden geïnformeerd en deelnemers moeten zo volledig mogelijk worden geïnformeerd over het onderzoek in taal en termen die ze kunnen begrijpen.

6. De deelnemer die een ondertekende en gedateerde schriftelijke toestemming kan geven, ondertekent en dateert een schriftelijk toestemmingsformulier (geschikt voor de leeftijd) en de ouder/voogd ondertekent en dateert een schriftelijk formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) voor deelname aan het onderzoek voorafgaand aan de start van een onderzoeksgerelateerde activiteiten. De geïnformeerde toestemming wordt beschreven in rubriek 10.1.3.

7. Een wettelijke voogd of primaire verzorger moet beschikbaar zijn om het personeel van het onderzoekscentrum te helpen zorgen voor de follow-up; de deelnemer ondersteunen bij het bijwonen van beoordelingsdagen volgens het activiteitschema in rubriek 1.3 (bijv. in staat zijn om geplande bezoeken, onderzoeksprocedures na te leven en het onderzoeksgeneesmiddel nauwkeurig te

verstrekken zoals aangegeven).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ontvanger van een niertransplantatie met een functionerende allograft.
2. Gepland voor electieve niertransplantatie binnen 3 maanden.
3. IJzertekort, gedefinieerd als:
 - Transferrinesaturatie (TSAT) < 20%, of
 - * Ferritine <25 ng/ml.
4. Aplasie: voorgeschiedenis van beenmergaplasie of rode bloedcelaplasie.
5. Actieve hemolyse.
6. Andere oorzaken van anemie: bijv. onbehandelde vitamine B12-deficiëntie, onbehandelde folaatdeficiëntie, thalassaemia major, sikkelcelaandoening of myodysplastisch syndroom.
Opmerking: aanleg voor sikkelcelziekte is aanvaardbaar als de patiënt anderszins voldoet aan de inclusiecriteria.
7. GI-bloeding: bewijs van actief bloedende maag-, darm- of slokdarmulcusziekte of klinisch significante GI-bloeding in de afgelopen 4 weken.
8. Voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen 2 jaar of maligniteit die momenteel wordt behandeld voor kanker, of nierlaesies waarvoor, naar de mening van de onderzoeker, maligniteit niet kan worden uitgesloten.
Opmerking: in het geval van gelokaliseerd plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom van de huid die definitief is behandeld, is de exclusietijdlijn binnen de afgelopen 4 weken
9. Onopgeloste acute of actieve chronische infectie die antimicrobiële therapie vereist.
10. Voorgeschiedenis van significante trombotische of trombo-embolische voorvallen (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie, beroerte, myocardinfarct [MI]) in de afgelopen 8 weken.
11. Hartfalen (HF): chronische klasse IV HF, zoals gedefinieerd door het functionele classificatiesysteem van de New York Heart Association (NYHA).
12. Huidige ongecontroleerde hypertensie zoals bepaald door de onderzoeker.
13. Bevinding op 12-afleidingen-elektrocardiogram (ECG) (bij screening):
 - Een abnormale ECG-bevinding van het 12-afleidingen-ECG uitgevoerd bij de screening indien klinisch significant geacht en die van invloed zou kunnen zijn op de deelname van de deelnemer aan het onderzoek op basis van de evaluatie van de onderzoeker en een kindercardioloog.
 - QT-interval gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcF) > 480 msec, of QT-interval gecorrigeerd voor hartslag (QTc) > 500 msec bij deelnemers met bundeltakblok.
14. Leverafwijking/-ziekte:
 - Alanine-aminotransferase (ALAT) >2× de bovengrens van normaal (ULN).
 - Bilirubine >1,5× ULN (geïsoleerde bilirubine >1,5× ULN is aanvaardbaar als bilirubine gefractioneerd is en directe bilirubine <35% is).

- Cirrose of huidige onstabiele lever- of galziekte volgens de beoordeling van de onderzoeker gedefinieerd door de aanwezigheid van ascites, encefalopathie, coagulopathie, hypoalbuminemie, slokdarm- of maagvarices of aanhoudende geelzucht.

Opmerking: stabiele niet-cirrotische chronische leverziekte (inclusief het syndroom van Gilbert, asymptomatische galstenen en chronische hepatitis B of C) is acceptabel als de deelnemer anderszins voldoet aan de toelatingscriteria.

15. Deelnemers die eerder in de afgelopen 30 dagen zijn behandeld met een HIF-PHI, inclusief daprodustat.

16. Deelnemers die eerder niet reageerden op behandeling met daprodustat of een andere HIF-PHI.

17. Deelnemers die in de afgelopen 7 dagen sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) of sterke CYP2C8-induceerders (bijv. rifampicine) hebben gekregen of verwachten dit tijdens het onderzoek te ontvangen.

18. Andere experimentele producten/klinische onderzoeken: deelnemers die in de afgelopen 30 dagen zijn behandeld met een onderzoeksgeneesmiddel (een biological of niet-biological) of 5 halfwaardetijden van geneesmiddelen, afhankelijk van wat langer is, met uitzondering van behandelingen of vaccins voor SARS-CoV- 2 met voorlopige of noodgoedkeuring. De term 'experimenteel' is van toepassing op geneesmiddelen die nog niet zijn goedgekeurd voor verkoop in het land waar ze worden gebruikt of met experimentele formuleringen van op de markt gebrachte producten.

19. Deelnemers die momenteel deelnemen aan een ander klinisch onderzoek van een experimenteel geneesmiddelproduct (IMP).

20. ALLEEN voor vrouwen: de deelneemster is zwanger, geeft borstvoeding of is vruchtbaar en gaat niet akkoord met een van de anticonceptieopties die worden vermeld in de lijst met zeer doeltreffende methoden om zwangerschap te voorkomen in de rubriek 10.4.

21. Deelnemers met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor daprodustat of zijn hulpstoffen, of voor een andere HIF-PHI.

22. Elke andere aandoening, klinische of laboratoriumafwijking of onderzoeksbevinding waarvan de onderzoeker van mening is dat deze de deelnemer een onaanvaardbaar risico zou opleveren, wat de naleving van het onderzoek kan beïnvloeden of het begrijpen van de doelstellingen of onderzoeksprocedures of mogelijke gevolgen van het onderzoek zou kunnen belemmeren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Duvroq
Generieke naam:	Daprodustat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2021-002013-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05682326
CCMO	NL80169.091.22