

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3b-onderzoek naar de doeltreffendheid en veiligheid van TRC101 in het vertragen van de progressie van chronische nierziekte bij proefpersonen met metabole acidose

Gepubliceerd: 30-10-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het beoordelen van het effect van TRC101 op de progressie van chronische nierziekte en het beoordelen van het veiligheidsprofiel van TRC101 bij patiënten met chronische nierziekte met metabole acidose.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55510

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRCA-303

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

chronische nierziekte, verhoogd zuurgehalte in bloed

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Tricida Inc.

Overige ondersteuning: Tricida;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Nierziekte, Fase 3b, TRC101, VALOR

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek is progressie van chronische nierziekte, gedefinieerd als de tijd tot eerste optreden van enig event in de samengestelde uitkomstmaat, zoals beoordeeld door het onafhankelijke geblindeerde comité klinische uitkomstmaten:

- Een bevestigde eGFR-afname van $\geq 40\%$
- Terminale nierziekte
- Nierdood

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten van doeltreffendheid

1. Tijd tot eerste optreden van elke gebeurtenis in de samengestelde dood (alle oorzaken), ESRD, of een bevestigde verlaging van eGFR $\geq 50\%$
2. Verandering sinds het A1-bezoek (voor de dosis) tot Maand 12 in de totale score voor de KDQOL-PFD
3. Verandering sinds het A1-bezoek (voor de dosis) tot Maand 12 in de tijd voor het voltooien van de proef herhaald opstaan uit stoel
4. Tijd tot ESRD of nierdood
5. Tijd tot eerste optreden van de primaire samengestelde uitkomst of

cardiovasculaire dood

6. Tijd tot eerste optreden van een bevestigde verdubbeling van serumcreatinine

7. Tijd tot eerste optreden van een bevestigde verlaging van eGFR $\geq 50\%$

8. Tijd tot eerste optreden van een bevestigde verlaging van eGFR $\geq 40\%$

9. Frequentie van ziekenhuisopname door elke oorzaak

10. Tijd tot cardiovasculaire dood

11. Tijd tot mortaliteit met elke oorzaak

Met uitzondering van uitkomstmaten 2, 3, 6 en 9, worden alle secundaire uitkomstmaten beoordeeld door de CEAC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patients with chronic kidney disease (CKD) continue to generate acid from their diet and metabolism but have a reduced ability to excrete acid via the kidneys. As a result, metabolic acidosis, characterized by a reduced serum bicarbonate concentration (i.e., below 22 mEq/L), can develop in advanced stages of CKD. Metabolic acidosis affects 9 - 32% of patients with CKD Stages 3 - 5. If metabolic acidosis is left untreated, the consequences include increased mortality, progression of CKD, acceleration of muscle breakdown, and the development or exacerbation of bone disease.

Clinical outcomes for CKD patients with bicarbonate levels below the normal range are significantly worse compared to patients with normal bicarbonate (i.e., 22 - 29 mEq/L) as demonstrated in multiple large retrospective cohort studies. As described in these reports, the relationship between decreasing bicarbonate levels and clinical outcomes is believed to be a continuum (i.e., as bicarbonate decreases from normal levels the risk of adverse outcomes, such as progression of CKD and death, progressively increases). Furthermore, the risk of deleterious clinical outcomes for patients with bicarbonate levels in the range required for subjects in this study (i.e., 12 - 20 mEq/L) is significantly greater than for patients with bicarbonate levels indicative of more mild metabolic acidosis (i.e., > 20 to 22 mEq/L). Correction of low bicarbonate levels in patients with CKD (i.e., with oral alkali supplementation

or consumption of a less acidic diet) has been shown to result in slowing of progression of renal disease in several small single-center studies.

Oral alkali supplements (e.g., oral sodium bicarbonate and sodium citrate) are variably used in clinical practice to treat metabolic acidosis in patients with CKD. However, use of these agents is often limited to use in CKD patients with mild metabolic acidosis due to concerns about sodium overload in patients who often have one or more conditions for which sodium restriction is indicated. The daily doses of sodium bicarbonate required to increase serum bicarbonate levels by 3 - 4 mEq/L in patients with metabolic acidosis can be prohibitively high (6 - 8 g per day introducing 1.7 - 2.2 g of sodium for an 80 kg patient. Combined with the sodium intake from diet, the sodium intake from therapeutic doses of oral sodium bicarbonate would result in a total daily sodium load exceeding the guideline-recommended limit of 2 g/day for CKD patients (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group 2012) independent of underlying comorbidities. Furthermore, common conditions accompanying CKD (e.g., hypertension, heart failure, and edema) may be aggravated, and efficacy of diuretics negated, by the sodium load that sodium-containing alkali therapies deliver. In addition, potassium-containing alkali treatments can cause or aggravate hyperkalemia in CKD patients whose ability to excrete potassium loads is reduced. Given these considerations, there is a clear unmet medical need for new treatments with demonstrated efficacy and safety to treat metabolic acidosis.

TRC101 is being developed as a first-in-class, orally administered, counterion-free, insoluble, non-absorbed hydrochloric acid binder for the treatment of metabolic acidosis associated with CKD. The mechanism of action of TRC101 involves binding of proton (H^+) and chloride (Cl^-), resulting in a net reduction and removal of hydrochloric acid (HCl) from the gastrointestinal (GI) tract, which results in an increase in serum bicarbonate levels. TRC101 has both high H^+ and Cl^- binding capacity and Cl^- binding selectivity. The high amine content of the polymer is responsible for the high H^+ and Cl^- binding capacity of TRC101; the polymer's extensive crosslinking leads to insolubility of the polymer and provides size exclusion properties and high selectivity over other competing anions, such as phosphate, citrate, bile acids and short-chain and long-chain fatty acids present in the GI tract.

This study will explore whether treatment of metabolic acidosis with TRC101 results in slowing of progression of kidney disease in patients with CKD.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van het effect van TRC101 op de progressie van chronische nierziekte en het beoordelen van het veiligheidsprofiel van TRC101 bij patiënten met chronische nierziekte met metabole acidose.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. In aanmerking komende proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar TRC101 of placebo. De primaire uitkomstmaat van de studie is de progressie van nierziekte, gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van enig event in de samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit een bevestigde verlaging van $\geq 40\%$ in eGFR, terminale nierziekte (ESRD) en nierdood. Het onderzoek wordt beëindigd wanneer het onafhankelijke geblindeerde comité klinische uitkomstmaten het vooropgestelde aantal primaire uitkomsten voor de evaluatie van de doeltreffendheid heeft goedgekeurd. De maximale duur van de follow-up voor een gerandomiseerde proefpersoon wordt geraamd op tot ongeveer 6 jaar in deel B van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Bij het A1-bezoek ontvangen proefpersonen onderzoeksgeneesmiddel QD voor 4-8 weken. Deel B Ongeveer 1600 proefpersonen worden 1:1 gerandomiseerd naar onderzoeksgeneesmiddel. Onderzoeksgeneesmiddel zal zelf oraal worden toegediend als waterige suspensie, QD met wat voedsel.

Inschatting van belasting en risico

Zie 'D6. Risk-Benefit Statement - 18Aug2018' in bijlage

Contactpersonen

Publiek

Tricida Inc.

7000 Shoreline Court Suite 201
South San Francisco CA94080
US

Wetenschappelijk

Tricida Inc.

7000 Shoreline Court Suite 201
South San Francisco CA94080
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)

1. Schriftelijk geïnformeerde toestemming verleend voor deelname aan het onderzoek.
 2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen in de leeftijd van 18 tot en met 85 jaar bij screeningbezoek 1.
 3. Het gemiddelde van twee eGFR-metingen bij screening, met een tussenperiode van ten minste 2 weken bepaald en beide binnen 6 weken na de eerste dag van Deel A, bedraagt 20 t/m 40 ml/min/1,73 m², berekend met de CKD-EPI-formule in het centraal laboratorium.
 - Opmerking: als tijdens de screeningperiode meer dan twee eGFR-waarden worden gemeten in het centraal laboratorium, wordt de eGFR-meting bij screening gebaseerd op de twee meest recente waarden die ten minste 2 weken uiteen liggen en binnen 6 weken na de eerste dag van Deel A zijn bepaald.
- Inschrijving van proefpersonen met eGFR in het bereik van 15 tot < 20 ml/min/1,73 m² bij screening kan in de toekomst worden toegestaan met kennisgeving aan de locaties door Tricida en vereist geen amendement van het protocol. Proefpersonen met een eGFR-waarde in het bereik van 15 tot < 20 ml/min/1,73 m² bij screening, kunnen niet worden ingeschreven totdat Tricida dit amendement schriftelijk heeft bevestigd.
4. Een stabiele nierfunctie hebben zoals gedefinieerd door eGFR-screeningwaarden die niet verschillen met > 20% (de hoogste van de twee eGFR-waarden bij screening wordt gebruikt als de noemer om het toegestane verschil van 20% te berekenen).
 - Opmerking: als in de screeningperiode in het centraal laboratorium meer dan twee eGFR-waarden worden gemeten, moet het toegestane eGFR-verschil worden berekend aan de hand van de eerste en laatste waarde.
 5. Drie serum bicarbonaatwaarden, op locatie gemeten met een i STAT-apparaat waarbij elke meting $\geq$ 2 weken van de andere ligt en alle metingen binnen 6

weken na het A1-bezoek zijn uitgevoerd, die liggen in het bereik van 12 t/m 20 mEq/l. Een van deze drie waarden moet tijdens het A1-bezoek, vóór de dosis, zijn bepaald.

Het is toegestaan om één nieuwe meting met het i-STAT-apparaat uit te voeren (uitgevoerd op dezelfde dag dat de proef wordt herhaald) vanaf screeningbezoek 1 tot en met het A1-bezoek.

Proefpersonen met baseline bicarbonaatwaarden (gedefinieerd als het gemiddelde van de serum bicarbonaatwaarden bij screeningbezoek 1, screeningbezoek 2 en het A1-bezoek [vóór de dosis]) van 12 tot 18 mEq/l komen zonder beperking in aanmerking. Nadat ongeveer de helft van de proefpersonen in het onderzoek is gerandomiseerd met baseline bicarbonaat > 18 tot 20 mEq/l, kan randomisatie worden gesloten voor extra proefpersonen met baseline bicarbonaat in dit bereik.

6. Een gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk (bepaald als het gemiddelde van drie metingen) van < 160/92 mmHg bij screeningbezoek 2.

7. Behandeld met een ACE-remmer en/of een ARB (angiotensinereceptorblokker), in een op het landspecifieke etiket aangegeven maximaal verdraagbare dosis (voor een individuele proefpersoon), zonder aanpassingen, gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan screeningbezoek 1 en tijdens de screeningperiode. De maximaal verdraagbare dosis voor een individuele proefpersoon kan lager zijn dan de maximale dosis op het etiket of kan nul zijn als de medische reden is vastgesteld.

Proefpersonen die niet worden behandeld met een ACE-remmer of een ARB moeten na onderzoek van de medische rechtvaardiging zijn goedgekeurd door de medische monitor.

Niet-diabetische proefpersonen met urine ACR < 30 mg/g (< 3,39 mg/mmol) hoeven niet behandeld te worden met een ACE-remmer en/of een ARB.

8. Indien een oraal alkalisch supplement wordt gebruikt, moet de dosis ≥ 2 weken voorafgaand aan screeningbezoek 1 en tijdens de screeningperiode stabiel zijn.

Indien de proefpersoon geen orale alkalische behandeling krijgt, mag een dergelijke behandeling niet worden gestart binnen de 2 weken voorafgaand aan screeningbezoek 1 of tijdens de screeningperiode.

9. Een hemoglobine A1c (HbA1c)-waarde van $\leq 11,0\%$ (0,11 fractie; 97 mmol/mol) bij screeningbezoek 1 (gemeten in het centraal laboratorium).

10. Een geschikte perifeer veneuze toegang voor bloedafname is aanwezig.

11. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten negatieve zwangerschapstests hebben bij screeningbezoek 1 en op dag 1 van Deel B en bereid zijn om een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken vanaf screeningbezoek 1 tot 1 week na het voltooien van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn hormonale anticonceptie (orale anticonceptie, pleister, implantaat en injectie), een spiraaltje, een dubbele barrièremethode (bijvoorbeeld pessarium, vaginale spons, condoom, zaaddodend middel), onthouding of een partner die vasectomie heeft ondergaan. Vrouwen die operatief gesteriliseerd zijn met documentatie hiervan, of die ten minste één jaar na de laatste menstruatie en ouder dan 55 jaar zijn, worden beschouwd als niet vruchtbaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bij beide screeningsbezoeken een lage serum bicarbonaatspiegel die volgens de onderzoeker een spoedinterventie of evaluatie voor een acuut acidotisch proces vereist.
2. Anurie, dialyse of acuut nierletsel/acuut nierfalen gehad in de 3 maanden voorafgaand aan screeningbezoek 1.
3. Een chronisch-obstructieve longziekte (CARA) die wordt behandeld met chronisch oraal gebruik van corticosteroïden, waarvoor de proefpersoon extra zuurstof krijgt toegediend, of waarvoor ziekenhuisopname nodig was in de voorgaande 6 maanden.
4. Doorgemaakt hartfalen met symptomen consistent met klasse IV volgens de New York Heart Association (NYHA) (zie Bijlage 5) gedurende de 3 maanden voorafgaand aan screeningbezoek 1.
5. Een hart-, lever- of niertransplantatie ondergaan.
Opmerking: proefpersonen die op de lijst staan voor transplantatie van organen van een overleden donor of die worden beoordeeld voor een toekomstige transplantatie van organen van een levende donor kunnen worden ingeschreven.
6. Ingepland voor het starten van niervervangingstherapie (dialyse of transplantatie) binnen 6 maanden na randomisatie.
7. Een beroerte of transiënte ischemische aanval doorgemaakt binnen de 6 maanden voorafgaand aan screeningsbezoek 1.
8. Een cardiaal voorval gehad binnen 3 maanden voorafgaand aan screeningsbezoek 1, waaronder: myocardinfarct, acuut coronairsyndroom, coronaire bypass graft, percutane coronaire interventie, klepprocedure, een poliklinische behandeling of behandeling in het ziekenhuis voor acuut gedecompenseerd hartfalen.
9. Om enige reden opgenomen geweest in het ziekenhuis in de 2 maanden voorafgaand aan screeningsbezoek 1, anders dan voor geplande diagnostische of minimaal invasieve procedures (zoals plaatsing van toegang voor dialyse).
Opmerking 1: proefpersonen die in dit tijdsbestek grote cardiovasculaire procedures of percutane cardiale interventionele of therapeutische procedures hebben ondergaan, worden uitgesloten, zelfs indien de ingrepen vooraf waren gepland.
Opmerking 2: proefpersonen die in dit tijdsbestek gedurende < 48 uur of wegens vanzelf overgaande (self-limited) aandoeningen (bijvoorbeeld hypoglykemie, hyperkaliëmie, misselijkheid) in het ziekenhuis zijn opgenomen, kunnen met toestemming van de medische monitor worden opgenomen.
10. Leverenzym- (alanine-aminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT]) of totaal bilirubinewaarden > 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) bij screeningbezoek 2 op basis van metingen in het centraal laboratorium.
11. Een gecorrigeerde serum calciumspiegel < 8,0 mg/dl (80 mg/l; 2 mmol/l) bij screeningbezoek 1, gemeten in het centraal laboratorium.
12. Actieve kanker gedurende 1 jaar voorafgaand aan screeningbezoek 1 of op dit moment behandeld of behandeling gestart tijdens het onderzoek, anders dan niet-melanoom of cervixcarcinoom in vroeg stadium. Proefpersonen met kanker die

worden behandeld met hormoontherapie kunnen slechts na toestemming van de medische monitor worden toegelaten.

13. Een onderzoeksgeneesmiddel gebruikt in de laatste maand (28 dagen of ≥ 5 halfwaardetijden [indien bekend], afhankelijk van welke periode het langst duurt) voorafgaand aan screeningbezoek 1 of tijdens de screeningperiode.

14. Een bekende allergie voor de placebo (microkristallijne cellulose) aanwezig.

15. Onvermogen om het onderzoeksgeneesmiddel in te nemen of anderszins aan het protocol te voldoen.

16. Cytotoxische therapie, immuunsuppressietherapie of andere immuuntherapie voor nierziekte ondergaan in de 6 maanden voorafgaand aan screeningbezoek 1 of tijdens de screeningperiode.

Opmerking: gebruik van glucocorticoïden is toegestaan.

17. Een voorgeschiedenis van alcoholisme, drugsgebruik of gebruik van chemische stoffen volgens de criteria in The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(DSM-5), in de 6 maanden voorafgaand aan screeningbezoek 1.

18. Aanwezigheid naar de mening van de onderzoeker van een medische aandoening, niet-gecontroleerde systemische ziekte of ernstige concomitante aandoening die significant afwijkt van de onderzoeksvereisten of de veiligheid van de proefpersoon in gevaar brengt of de interpreteerbaarheid van de gegevens van de proefpersoon beïnvloedt.

19. Deelname (bijvoorbeeld randomisatie) aan onderzoek TRCA-301.

20. Zwangerschap of geven van borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-05-2019
Aantal proefpersonen: 36
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: veverimer

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-10-2022

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
Ander register	03710291
EudraCT	EUCTR2018-001303-36-NL
CCMO	NL66767.042.18