

Please refer to the english title

Gepubliceerd: 19-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Doelstellingen: De doelstelling van het onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van twee verschillende doses Nefecon® bij de behandeling van patiënten met primaire IgA-nefropathie (IgAN) met risico op ontwikkeling van nierziekte in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39659

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEFIGAN

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Berger's disease, IgA Nephropatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharmalink AB

Overige ondersteuning: pharmaceutical company (Sweden)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: budesonide, IgA, Nephropatie, Nierziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair(e) werkzaamheidseindpunt(en)

Het primaire eindpunt is de gemiddelde vermindering van UPCR op 9 maanden vergeleken met UPCR-waarden op baseline. De gemiddelde vermindering zal gemeten worden als UPCR-waarde op 9 maanden t.o.v. baseline.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair(e) werkzaamheidseindpunt(en):

- remissie gedefinieerd als Volledige Remissie ($< 0,3\text{g/g}$ UPCR), Gedeeltelijke Remissie ($\geq 0,3\text{g/g}$ tot $< 1,0\text{g/g}$ + 50% vermindering van UPCR t.o.v. baseline), Behandelingsfalen ($\geq 1,0\text{g/g}$ OF $< 50\%$ vermindering van UPCR t.o.v. baseline) in maand 9
- percentageverandering van urine albuminecreatinine-ratio (urine albumin creatinine ratio, UACR) en urine albumine t.o.v. baseline in maand 9
- vermindering van UPCR met $\geq 50\%$ in maand 9 t.o.v. baseline
- percentage verandering van serumcreatinine, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate, eGFR) geschat aan de hand van epidemiologische samenwerkingsvergelijking chronische nierziekte (chronic kidney disease epidemiology collaboration equation, CKD-EPI), eGFR geschat aan de hand van vergelijking van wijziging van dieet bij nierziektetestudie (modification of diet in renal disease study equation, MDRD) en creatinineklaring op 9 maanden t.o.v. baseline

Tertiair(e) werkzaamheidseindpunt(en)

- het bereiken van gedefinieerde verminderingen ($\geq 30\%$, $\geq 35\%$, $\geq 40\%$, $\geq 45\%$, $\geq 50\%$, $\geq 55\%$, $\geq 60\%$) van UPCR, UACR en urine albumine in maand 9 t.o.v. baseline
- het bereiken van gedefinieerde verminderingen ($\geq 30\%$, $\geq 35\%$, $\geq 40\%$, $\geq 45\%$, $\geq 50\%$, $\geq 55\%$, $\geq 60\%$) van UPCR, UACR en urine albumine in maanden 1, 3, 5, 7, 10,5 en 12 t.o.v. baseline
- percentageverandering van UPCR, UACR en urine albumine in maanden 1, 3, 5, 7, 10,5 en 12 t.o.v. baseline
- percentageverandering van serumcreatinine, CKD-EPI eGFR, MDRD eGFR en creatinineklaring in maanden 1, 3, 5, 7, 10,5, en 12 t.o.v. baseline
- percentageverandering van cystatine C-gebaseerde eGFR in maanden 9 en 12 t.o.v. baseline
- microhematurie in maanden 9 en 12

Verkendend(e) werkzaamheidseindpunt(en)

De verkennende analyses die hieronder opgesomd worden, staan gepland maar zullen misschien niet uitgevoerd worden als ze verouderd geacht worden in latere stadia van het onderzoek; andere verkennende analyses kunnen worden toegevoegd.

- Percentverandering van verkennende markers/biomarkers in maanden 9 en 12 t.o.v. baseline
- Urine en serum totaal IgA1/2, secretorisch IgA, IgA *ratio*s, IgA1 monomeer/polymeer ratio, IgA1 O-glycosylatie, IgA-CD89 immuuncomplexniveau*s

- Urine IL-6/EGF ratio, NAG, NGAL, KIM-1, RBP -niveau*s
- Serum of plasma IgA anti-gliadine, IgA anti-ovalbumine, IgA anti-BSA, AOPP, MAdCAM-1, NGAL, hsCRP, PDGF-BB, PDGF-DD, mannose-verbindende lectinegehaltes, 25-hydroxycholesterolniveau*s en niet-standaard complement-assays

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dokters hebben vastgesteld dat bij patiënten met IgA-nefropathie de ziekte in veel gevallen heel traag evolueert naar nierfalen, ook wel eindstadium nierziekte genoemd. Bij eindstadium nierziekte is de schade aan de nieren permanent en moet de patiënt een nierdialyse of -transplantatie krijgen. Er wordt geschat dat ongeveer 20 tot 40% van alle patiënten met IgA-nefropathie binnen 5 tot 30 jaar na de diagnose nierfalen ontwikkelen. Er valt moeilijk te voorspellen welke patiënten het meeste kans lopen op nierfalen. Onderzoek toonde evenwel aan dat patiënten met aanhoudend hoge eiwitconcentraties in hun urine (ook wel proteïnurie genoemd) een groter risico lopen op progressie tot nierfalen. Ook patiënten met een hoge bloeddruk lopen een groter risico.

Bij patiënten met IgA-nefropathie raken de nieren ontstoken en beschadigd door IgA die in de nieren vast komt te zitten. IgA staat voor *immunoglobuline A*, een type antilichaam dat normaal gezien uw lichaam helpt bij het bestrijden van infecties. Veel van de IgA die achterblijft in de nier bij IgA-nefropathie-patiënten komt van cellen die uit de wand van het darmkanaal (de darmwand) afkomstig zijn. In plaats van afgescheiden te worden in de lumen van het darmkanaal om dit deel van het lichaam te beschermen, komt bij IgA-nefropathie-patiënten een deel van de IgA terecht in de bloedsomloop om zo uiteindelijk in de nier afgezet te worden. Door deze afzetting zal de nier traag en over lange tijd beschadigd raken en de urine beginnen te verontreinigen met eiwitten en soms ook met bloed. Het onderzochte geneesmiddel is specifiek ontworpen om de productie van IgA in het darmkanaal te vertragen om zo de hoeveelheid IgA die in de bloedstroom en uiteindelijk in de nier terecht komt, te verminderen.

Er zijn veel nierziekten die niet genezen kunnen worden met de medicatie die momenteel bestaat. Bij behandeling ligt de nadruk vaak op het vertragen of stoppen van de ziekteprogressie en op het voorkomen van complicaties die de ziekteprogressie kunnen versnellen. Een van die complicaties is hoge bloeddruk. Voor patiënten met IgA-nefropathie bestaat de gebruikelijke medische behandeling erin geneesmiddelen te geven die de bloeddruk regelen en terzelfder

tijd de hoeveelheid eiwitten in het bloed verminderen. Er zijn twee types geneesmiddelen voor de bloeddruk die hierbij hun doeltreffendheid hebben bewezen. Dit zijn de ACE-remmers (angiotensine-converterend enzym) en de ARB*s (angiotensine receptor blokkers). Sommige patiënten zullen zelfs met deze behandelingen toch nog hoge concentraties eiwitten in de urine hebben en risico blijven lopen op progressie naar nierfalen. Voor deze patiënten kunnen artsen een behandeling van 3 tot 6 maanden met hoge doses systemische steroïden aanbevelen. Steroïden zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor allerlei aandoeningen die te maken hebben met een ontsteking in het lichaam.

Systemisch wil zeggen dat het geneesmiddel werkzaam is in alle delen van het lichaam. Dit type behandeling met steroïden kan helpen om de hoeveelheid eiwitten in de urine te verlagen en de werking van de nieren veilig te stellen. Omdat deze geneesmiddelen ook in de bloedsomloop terecht komen en in dermate hoge doses worden gegeven, kunnen ze echter gevolgen hebben voor het hele lichaam. Langdurig gebruik van dergelijke systemische steroïden kan gepaard gaan met verschillende bijwerkingen (waarvan sommige ernstig kunnen zijn). Uw arts kan u hierover meer uitleg geven.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen:

De doelstelling van het onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van twee verschillende doses Nefecon® bij de behandeling van patiënten met primaire IgA-nefropathie (IgAN) met risico op ontwikkeling van nierziekte in eindstadium, onder strenge controle van de bloeddruk via een ACE-remmer (angiotensineconverterende enzymremmer) en of ARB (angiotensine 2-receptorblokker).

Primaire doelstelling voor werkzaamheid:

Te onderzoeken of patiënten die Nefecon® nemen, een grotere gemiddelde vermindering bereiken van urine proteïne creatinine-ratio (UPCR) vergeleken met patiënten die placebo nemen gedurende een 9 maanden durend onderzoek.

Secundaire doelstelling voor werkzaamheid:

Na te gaan of andere urineproteïne-responscriteria en andere laboratoriumparameters die gebruikt worden om de glomerulaire filtratiesnelheid (glomerular filtration rate, GFR) te schatten, beter zijn bij Nefecon® dan bij placebo op 9 maanden.

Tertiaire doelstelling:

Na te gaan of andere responscriteria en tijds punten beter zijn bij Nefecon® dan bij placebo.

Doelstelling voor veiligheid:

De veiligheid te evalueren wat betreft bijwerkingen, veranderingen in vitale parameters en laboratoriumtests gedurende het onderzoek.

Evaluatie van de veiligheid van Nefecon® zal gebaseerd zijn op de vaststelling van bijwerkingen, waaronder glucocorticoïde-gerelateerde bijwerkingen, en klinisch belangrijke veranderingen van laboratoriumparameters (HbA1c inbegrepen). Veranderingen in urine-cortisolniveau's op 24-uursinzamelingen van urine zullen geëvalueerd worden om het niveau vast te stellen van bijnieronderdrukking als reactie op Nefecon®. Er zal bijzondere aandacht geschonken worden aan die voorvallen die leiden tot stopzetting van studiemedicatie of die ernstig van aard zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Een multicentrische, interventiebehandelings-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met toewijzing aan enkele groep om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van twee verschillende doses Nefecon® bij primaire IgA-nefropathie met risico op ontwikkeling van eindstadium nierziekte

Nefecon® is een aanvullend geneesmiddel op andere medicatie voor nefropathiesymptomen en nierfunctie, waaronder ACE-remmers en/of ARB*s. Strikte controle van bloeddruk zal bereikt worden over een 6 maanden durende inloophase waarbij ACE-remmer en/of ARB gedoseerd zullen worden om een bloeddruk van < 130/80 mm Hg te behalen en een urine proteïne creatinine ratio < 0,5 g/g (56,5 mg/mmol). Patiënten die de inloophase voltooien en aan alle inclusiecriteria voldoen maar geen enkele van de exclusiecriteria hebben, zullen geschikt zijn voor randomisatie en opname in de behandelingsfase van het onderzoek. Patiënten zullen hun doseringsregime van ARB en/of ACE-remmers behouden gedurende het hele onderzoek.

Patiënten die beginnen aan de behandelingsfase zullen Nefecon® (8 mg/dag OF 16 mg/dag) OF placebo toegediend krijgen voor een fase van 9 maanden. Na de behandelingsfase volgt er een 3 maanden durende opvolgingsfase, waarbij de eerste 2 weken gebruikt zullen worden om de dosis van die patiënten die 16 mg/dag kregen naar 8 mg/dag te brengen, terwijl de groepen met placebo en 8 mg/dag placebo zullen krijgen om de blindering te bewaren.

Inloopaanwijzingen

Patiënten die na screening geschikt bevonden worden, zullen aan een inloophase van 6 maanden beginnen waarbij anti-hypertensieve therapie verstrekt zal worden om de bloeddruk en proteïnurie tot de doelniveau's te verlagen.

Antihypertensieve therapie moet voldoen aan de huidige klinische richtlijnen.

ACE-remmers en ARB*s moeten gebruikt worden als eerstelijnsbehandeling met als doel

- de bloeddruk te verlagen tot < 130/80 mm Hg
- UPCR tot < 0,5 g/g

Er wordt sterk aangeraden ACE-remmers en/of ARB*s te verhogen tot de maximaal verdragen dosis maar ze mogen de maximale aanbevolen dagelijkse dosis niet

overschrijden. De onderzoeker mag naar eigen keuze ACE-remmer- en ARB combinatietherapie gebruiken om de bloeddruk- en UPCR-doelen te behalen. Onderzoekers wordt sterk aangeraden om veranderingen in ACE-remmers en/of ARB-therapie vroeg in de inloophase toe te passen, eerder dan naar het einde van deze periode. Andere antihypertensieve medicatie dan ACE-remmers en ARB*s, waaronder diuretica, aldosteron-antagonisten, calcium-kanaalblokkers en β -blokkers kunnen naar goeddunken van de onderzoeker op elk tijdstip gedurende de inloophase gebruikt worden, maar met aanbeveling om veranderingen vroeg in de inloophase toe te passen.

Men beveelt een gelijkaardige benadering aan voor introducties of veranderingen van medicaties of levensstijl die de eindpuntvariabelen kunnen beïnvloeden, met voorkeur van een vroege introductie. Deze omvatten niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*s), statines, bepaalde antibiotica, vrij verkrijgbare geneesmiddelen, aanvullende geneesmiddelen, visoliën, eetgewoonten waaronder zoutgebruik, vochtinname, rookgewoonten en beweging. Verboden geneesmiddelen omvatten systemische immunosuppressieve of systemische corticosteroïde geneesmiddelen (behalve topische of nasale steroïden) en geïnhaleerde corticosteroïden.

Visiteschema inloophase

- Patiënten die NIET op een maximaal aanbevolen dosis (of maximum verdragen dosis) van een ACE-remmer en/of ARB aan de inloophase beginnen

Er moet een minimum van 3 inloopvisites over de 6 maand durende inloophase afgelegd worden, met 3 extra optionele visites naargelang de hoeveelheid veranderingen nodig voor de patiënt. Van de 3 verplichte visites moeten er 2 afgelegd worden binnen de eerste 3 maanden na screening, terwijl de derde verplichte visite binnen de laatste 3 maanden van de inloophase afgelegd moet worden.

- Patiënten die reeds op een maximaal aanbevolen dosis (of maximum verdragen dosis) van een ACE-remmer en/of ARB aan de inloophase beginnen

Er moet een minimum van 2 inloopvisites over de 6 maand durende inloophase afgelegd worden, met 4 extra optionele visites. Van de 2 verplichte visites moet er 1 afgelegd worden binnen de eerste 3 maanden na screening, terwijl de tweede verplichte visite binnen de laatste 3 maanden van de inloophase afgelegd moet worden.

Aanwijzingen voor behandelings- en opvolgingsfase

Veranderingen in doses van ACE-remmers, ARB*s en/of antialdosteronische middelen (bv. spironolacton, eplerenon) moeten vermeden worden tijdens de behandelings- en opvolgingsfasen van het onderzoek, en introducties en veranderingen van andere anti-hypertensieve therapie moeten vermeden worden tijdens de behandelings- en opvolgingsfasen van het onderzoek, tenzij dit nodig geacht wordt door de onderzoeker. In geval van ACE-remmerspecifieke bijwerkingen moeten ARB*s gebruikt worden om de bloeddruk onder controle te houden. In geval van hypotensie moet eerst de terugtrekking van niet-ACE-remmers/niet-ARB-medicaties overwogen worden om de doelbloeddruk van 130/80 mm Hg te behalen, vooraleer men de terugtrekking van deze klasse

geneesmiddelen overweegt.

Bovendien moeten patiënten introducties en veranderingen van andere medicaties en levensstijlkeuzes vermijden die de eindpuntvariabelen kunnen beïnvloeden.

Deze omvatten NSAID*s, statines, bepaalde antibiotica, vrij verkrijgbare geneesmiddelen, aanvullende geneesmiddelen, visoliën, eetgewoonten waaronder zoutgebruik, vochtinname, rookgewoonten en beweging. Introducties en veranderingen zijn toegestaan naar goeddunken van de onderzoeker. Verboden geneesmiddelen omvatten systemische immunosuppressieve of systemische corticosteroïde geneesmiddelen (behalve topische of nasale steroïden), geïnhaleerde corticosteroïden en CYP3A-remmers (bijv. ketoconazol). De patiënten moet verteld worden grapefruit en grapefruitsap te vermijden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Pharmalink AB

Engelbrekts kyrkogata 7B
Stockholm SE-114 26,
SE

Wetenschappelijk

Pharmalink AB

Engelbrekts kyrkogata 7B
Stockholm SE-114 26,
SE

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)

Please refer to English version

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Please refer to English version

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-07-2013
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nefecon
Generieke naam: budesonide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-10-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2012-001923-11-NL

Register

CCMO

ID

NL41690.058.12