

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra in meerdere landen naar de effecten van atrasentan op de werking van de nieren, onder proefpersonen met diabetes type 2 en nierschade

Gepubliceerd: 25-09-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het doel van het onderzoek is het beoordelen van het effect van atrasentan vergeleken met een placebo op de tijd tot verdubbeling van de serumcreatininewaarde of tot de aanvang van terminaal nierfalen [end stage renal disease (ESRD)] bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44825

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SONAR: Study Of Diabetic Nephropathy with Atrasentan

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

debetisch nierfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG
Overige ondersteuning: AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atrasentan, diabetisch nierfalen, fase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot het eerste optreden van een element van het samengestelde renale eindpunt: verdubbeling van het serumcreatinine (bevestigd aan de hand van een serumcreatininewaarde na 30 dagen) of ontstaan van ESRD (eGFR < 15 ml/min/1.73m² bevestigd aan de hand van een eGFR na 90 dagen, met noodzaak van chronische nierdialyse of niertransplantatie, of overlijden t.g.v. nierfalen).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Tijd tot een 50% daling van de eGFR.
- * Tijd tot het cardiorenale samengestelde eindpunt: verdubbeling van het serumcreatinine, ESRD, overlijden t.g.v. cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte.
- * Tijd tot het eerste optreden van een element van het samengestelde renale eindpunt: Verdubbeling van het serumcreatinine of ontstaan van ESRD voor alle gerandomizeerde proefpersonen(gepoold)
- * Tijd tot het cardiovasculaire samengestelde eindpunt:overlijden tgv

cardiovasculaire oorzaken, niet fataal myocardiinfarct en niet-fatale beroerte

Farmacokinetiek:

Klaring van atrasentan (CL/F) en distributievolume (V_{ss}/f) worden bepaald met populatie-farmacokinetische methoden.

Farmacodynamiek:

Het verband tussen blootstelling aan atrasentan en de respons w.b. klinische werkzaamheid en/of veiligheid kan worden verkend.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De rol van de ETa en ETb receptor subtypen in nierziekten en cardiovasculaire ziekten worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het beoordelen van het effect van atrasentan vergeleken met een placebo op de tijd tot verdubbeling van de serumcreatininewaarde of tot de aanvang van terminaal nierfalen [end stage renal disease (ESRD)] bij proefpersonen met diabetes mellitus type II en nefropathie die behandeld worden met de maximaal verdraagbare dagelijkse dosis volgens het etiket [maximum tolerated labeled daily dose (MTLDD)] van een RAS-remmer [Renin Angiotensin System (RAS) inhibitor]. Daarnaast worden de effecten van atrasentan vergeleken met die van een placebo op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, de uitscheiding van albumine via de urine, veranderingen van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), evenals de impact op de kwaliteit van leven van de proefpersonen met diabetes mellitus type II en nefropathie.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een verrijkte populatie dat in meerdere centra wordt uitgevoerd.

Geschikte proefpersonen doorlopen eerst een aanlooperperiode waarin de doseringen van RAS-remmer en diureticum optimaal worden ingesteld.

Na deze aanlooperperiode begint voor geschikte proefpersonen een verrijkingsperiode, gedurende welke alle proefpersonen 6 weken lang 0,75 mg atrasentan per dag krijgen toegediend om de UACR-respons te bepalen en de tolerantie van atrasentan te beoordelen. Vervolgens worden circa 2.500 responders (daling UACR $\geq$ 30% t.o.v. de nulmeting) en circa 1.000 niet-responders (daling UACR $<$ 30% t.o.v. de nulmeting) 1:1 gerandomiseerd naar de dubbelblinde behandeling.

De duur van de dubbelblinde behandelingsperiode zal naar verwachting ongeveer 6 jaar duren.

De dosering van de RAS-remmer en het diureticum van de proefpersonen dient gedurende de behandelingsperiode stabiel en ongewijzigd te blijven tot het einde van het onderzoek. Als de behandeling met de RAS-remmer op enig moment tijdens het onderzoek onderbroken wordt, of de dosis wordt verlaagd, moet worden geprobeerd de laatst gegeven dosis binnen 1 maand te hervatten, overeenkomstig het medisch oordeel van de onderzoeker. Als bij een van de controlebezoeken blijkt dat het perifere oedeem fors toeneemt of als er sprake is van andere tekenen van hyperhydratie, zoals dyspneu tijdens lopen of liggen, mag de onderzoeker de dosering van het diureticum zo nodig aanpassen. Het onderzoek zal voortduren totdat er 425 afzonderlijke primaire renale samengestelde voorvallen (verdubbeling van de serumcreatininewaarde of optreden van ESRD) in de responder populatie zijn beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie [Independent Events Adjudication Committee (EAC)]. Proefpersonen bij wie het eindpunt van een verdubbeling van de serumcreatininewaarde of eGFR $<$ 15 ml/min/1.73m² is bereikt, blijven het onderzoeksmiddel innemen totdat ze chronische dialyse, niertransplantatie of overlijden t.g.v. nierfalen krijgen of het onderzoek is afgesloten.

Indien een proefpersoon stopt met inname van het geneesmiddel, zal alles in het werk worden gesteld hem/haar voor het onderzoek te behouden door de controlebezoeken volgens schema door te laten gaan en het opnieuw starten van het onderzoeksmiddel als dit medisch verantwoord is volgens de onderzoeker. Nadat 425 gevallen in de responder populatie zijn opgetreden, zullen alle proefpersonen die niet definitief gestaakt zijn met gebruik van het onderzoeksmiddel terugkomen na 45 dagen voor het eerstvolgende geplande bezoek. Na voltooiing van de studie zullen in aanmerking komende patiënten uitgenodigd worden om mee te doen aan een open-label studie als hun onderzoekscentrum meedoet aan de extensie studie om de lange termijn veiligheid van Atrasentan te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na screening bestaat het onderzoek uit drie perioden: een aanlooperperiode waarin u de gebruikelijke geneesmiddelen wordt toegediend, een verrijkingsperiode waarin atrasentan bij een dosis van 0,75 mg eenmaal daags wordt toegediend, en een behandelingsperiode waarin

ad random een behandeling met eenmaal daags 0,75 mg atrasentan of placebo wordt toegediend. Er is 50% kans (1 op 2) dat atrasentan en 50% kans dat placebo wordt toegekend.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek kan tot 6 jaar duren en kan tot 40 bezoeken aan het onderzoekscentrum inhouden.

Tijdens deze visites wordt 2x een lichamelijk onderzoek afgenomen, the vitale parameters worden bepaald, het gewicht wordt gemeten, bloedafname en ochtendurine wordt verzameld, 3x wordt een ECG genomen, en worden 6x vragenlijsten mbt kwaliteit van leven ingevuld.

De volgende bijwerkingen werden gemeld in klinische onderzoeken naar atrasentan: duizeligheid, verlaging van de bloeddruk, loopneus/verstopte neus/verstopte neusholten, hoofdpijn, misselijkheid, overgeven, diarree, verstopping, vermoeidheid, vochtophoping, hartfalen, afname in aantal rode bloedcellen, toename van creatinine in het bloed.

Contactpersonen

Publiek

Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG

Knolltrasse
Ludwigshafen 67061
DE

Wetenschappelijk

Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG

Knolltrasse
Ludwigshafen 67061
DE

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)

Om in aanmerking te komen voor een eerste start in het onderzoek moeten proefpersonen voldoen aan ieder van onderstaande criteria:

1. De proefpersoon is tussen 18 en 85 jaar oud tijdens de eerste screenings visite (S1).
 2. De proefpersoon, of wettelijk vertegenwoordiger, heeft vrijwillig een door een medisch ethische toetsingscommissie [Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC)] goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier van datum en handtekening voorzien, nadat de aard van het onderzoek aan hem/haar is uitgelegd en de proefpersoon de gelegenheid heeft gehad vragen te stellen. Het informatie- en toestemmingsformulier moet ondertekend zijn voordat er enige onderzoeksgelateerde procedures worden uitgevoerd.
 3. De proefpersoon heeft diabetes mellitus type II (inclusief patiënten met latente auto-immuun diabetes of patiënten die met insuline behandeld worden zonder voorgeschiedenis van diabetes ketoacidosis die ook een negatieve anti-glutaminezuur decarboxylase test hebben EN een verhoogd postprandiaal serum C-peptide niveau) en is gedurende minstens 4 weken voorafgaand aan de screening S2 visite.
 4. (met opzet leeg gelaten, dit criterium is verwijderd);Om toegelaten te worden tot de aanlooperperiode moet de proefpersoon aan de volgende criteria voldoen:
 5. Laboratoriumwaarden tijdens screening:
 - * Geschatte GFR 25 tot 75 ml/min/1,73 m² (totdat het eGFR maximum op patienten (ongeveer 300) met een baseline van >60mL/min/1.73m² bereikt is) en een UACR * 300 en < 5.000 mg/g (* 34 mg/mmol and <565 mg/mmol)
 - * Serumalbumine * 2.5 g/dl (25 g/l);
 - * BNP * 200 pg/ml (200 ng/l);
 - * Serumkalium * 3,5 mEq/L (3,5 mmol/l) en * 6.0 mEq/l (6.0 mmol/l); EN
 - * Systolische bloeddruk * 110 * 180 mm Hg op elk moment tijdens de screenings periode.
- Proefpersonen die gedurende * 4 weken een MTLDD van een RAS-remmer hebben ontvangen en die ten tijde van de screening een diureticum gebruiken en die aan bovenstaande criteria voldoen, mogen direct doorgaan naar de laatste controle van de aanlooperperiode (A6);
- Proefpersonen die al gedurende * 4 weken een MTLDD van een RAS-remmer ontvangen en die ten tijde van de screening geen diureticum gebruiken (tenzij hiervoor een medische contra-indicatie bestaat), beginnen met een diureticum en nemen minstens 2 weken deel aan de aanloopfase.;Om toegelaten te worden tot de verrijksperiode moet de

proefpersoon aan de volgende criteria voldoen:

6. Gebaseerd op de laatste controle tijdens de aanlooperperiode:

- * De proefpersoon heeft een MTLDD van een RAS-remmer gekregen tijdens de afgelopen 4 weken zonder dosisaanpassingen;
- * De proefpersoon kreeg een MTLDD van een RAS-remmer zonder diureticum (tenzij hiervoor een medische contra-indicatie bestond) ten tijde van de screening en heeft minstens 2 weken in de aanloophase gezeten.; Om toegelaten te worden tot de dubbelblinde behandeling moet de proefpersoon aan de volgende criteria voldoen:

7. Gebaseerd op zijn/haar laatste controlebezoek van de verrijkingsperiode:

- * De proefpersonen heeft een MTLDD van een RAS-remmer gekregen in de afgelopen 6 weken tijdens de verrijkingsperiode zonder dosisaanpassingen;
- * De proefpersoon heeft, ongeacht welke dosis, een diureticum genomen, tenzij hiervoor een medische contra-indicatie bestaat of dit naar het oordeel van de onderzoeker klinisch niet verdragen wordt (bijv. hypotensie of hypokaliëmie);
- * De proefpersoon mag geen verandering van lichaamsgewicht ≥ 3 kg hebben vanaf het begin van de verrijkingsperiode (V1) tot het eind van de verrijkingsperiode EN een absolute serum BNP-waarde ≥ 300 pg/mL (300 ng/L) tijdens de laatste verrijkingsvisite;
- * De proefpersoon mag geen stijging van de serumcreatininewaarde hebben $> 0,5$ mg/dl EN $> 20\%$ stijging van het begin van de verrijkingsperiode (V1) tot het einde van de verrijkingsperiode.

8. Een mannelijke proefpersoon moet chirurgisch gesteriliseerd zijn of minstens twee van onderstaande anticonceptiemethoden toepassen vanaf het begin van het toedienen van onderzoeksmiddel tot 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel, tenzij de partner(s) van de proefpersoon post menopauzaal of chirurgisch gesteriliseerd is (zijn).

- * Partner(s) die een spiraaltje gebruiken;
 - * Partner(s) met hormonale anticonceptiva (oraal, vaginaal, parenteraal of transdermaal);
 - * De proefpersoon en/of partner(s) past/passen een barrièremethode toe (condooms, anticonceptieve spons, diafragma of een vaginale ring met zaaddodende gel of crème);
 - * Totale onthouding van geslachtsgemeenschap als voorkeursmethode van de proefpersoon; periodieke onthouding wordt niet geaccepteerd; ;
9. Een mannelijke proefpersoon moet toestemmen om geen sperma te doneren vanaf het begin van het toedienen van onderzoeksmiddel tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen waarvoor het volgende geldt, zijn van deelname aan het onderzoek uitgesloten:

1. De proefpersoon heeft een niet-traumagerelateerde voorgeschiedenis met ernstig perifeer oedeem of oedeem van het gelaat waar diuretica voor nodig zijn, of een voorgeschiedenis met myxoedeem in de 4 weken voorafgaand aan de eerste screeningsvisite (S1).
2. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met pulmonale hypertensie, longfibrose, of welke longaandoening dan ook waarvoor zuurstoftherapie nodig is (bijv. een chronische obstructieve longaandoening, emfyseem).
3. De proefpersoon is aantoonbaar gediagnostiseerd met hartfalen, is in het verleden

- opgenomen vanwege hartfalen of heeft momenteel een combinatie van symptomen (dyspneu d*effort, voetoedeem, orthopneu, paroxysmale nachtelijke dyspneu) die bij hartfalen kunnen passen, die niet door andere oorzaken verklaard zijn en waarvoor medicatie of een andere behandeling met het oog op mogelijk hartfalen is veranderd of ingesteld.
4. Van de proefpersoon is bekend dat deze een niet-diabetische nieraandoening heeft (nierstenen uitgezonderd).
5. (met opzet leeg gelaten, dit criterium is verwijderd)
6. (met opzet leeg gelaten, dit criterium is verwijderd)
7. De proefpersoon heeft verhoogde leverenzymen (serum alanineaminotransaminase (ALAT) en/of serum aspartaataminotransaminase (ASAT)) $> 3 \times$ bovengrens van de normale waarde [upper limit of normal (ULN)].
8. De proefpersoon heeft een hemoglobine waarde < 9 g/dl (90 g/L).
9. De proefpersoon is overgevoelig voor lisdiuretica.
10. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met een allergische reactie of significante overgevoeligheid voor atrasentan (of hulpstoffen van atrasentan) of soortgelijke verbindingen.
11. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met een chronische gastro-intestinale aandoening die naar het oordeel van de hoofdonderzoeker significante gastro-intestinale absorptiestoornissen kan veroorzaken.
12. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met secundaire hypertensie (d.w.z. hemodynamisch significante nierarteriële stenose, primair aldosteronisme of feochromocytoom).
13. Bij de proefpersoon is sprake van significante comorbiditeit (bijv. een maligniteit in een gevorderd stadium, gevorderd leverlijden) met een levensverwachting van minder dan 1 jaar.
14. De proefpersoon heeft een klinisch significante cerebrovasculaire aandoening [cerebrovascular disease (CVD)] of coronairlijden [coronary artery disease (CAD)] gehad binnen 3 maanden voor de screeningsvisite S1, gedefinieerd als:
- * Ziekenhuisopname voor een MI of instabiele angina pectoris; of
 - * Voor het eerst optredende angina pectoris met een positief functieonderzoek of een coronair angiogram waaruit stenose blijkt; of
 - * Een coronaire revascularisatieprocedure; of
 - * Een transient ischemic attack (TIA) of beroerte
15. De proefpersoon heeft binnen 3 maanden voor de screeningsvisite S1 een experimenteel geneesmiddel, inclusief Atrasentan, gebruikt.
16. De proefpersoon wordt gedialyseerd of zal naar verwachting binnen 6 maanden vanaf screening gedialyseerd worden of een niertransplantatie ondergaan.
17. De proefpersoon krijgt momenteel rosiglitazon, moxonidine, aldosteronblokkers, aliskiren of een combinatie van een ACE-remmer en ARB.
18. (met opzet leeg gelaten, dit criterium is verwijderd)
19. De proefpersoon is een premenopauzale vrouw, gedefinieerd (in het kader van dit onderzoek) als elke vrouwelijke proefpersoon die de afgelopen twee jaar gemenstrueerd heeft. Voor vrouwen < 50 jaar oud moet het serum-FSH hoger zijn dan 35 IE/l. Vrouwen die chirurgisch gesteriliseerd zijn of een voorgeschiedenis hebben van hysterectomie mogen niet noodzakelijkerwijs post-menopauzaal zijn, en moeten ook een waarde hebben van $\text{FSH} > 35 \text{ IU/L}$.
20. De proefpersoon heeft een hoog risico voor verlenging van QT/QTc, bijv. door Lang-QT-syndroom in de familieanamnese, gedefinieerd als een QTc verlenging groter dan 450 ms in

mannen of 460 ms in vrouwen.

21. De proefpersoon heeft diabetes type I

22. The proefpersoon is mogelijk klinisch instabiel m.b.t algemene, metabole of cardiovasculaire gezondheid, zoals bepaald door de investigator

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:	07-04-2014
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	altrasentan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2012-005848-21-NL

NCT01858532

NL45007.056.13