

Een gerandomiseerde, dubbelblinde (binnen dosering groepen), placebo-gecontroleerde en parallelle groep studie om het effect van verschillende doseringen van BI 685509 gegeven in 20 weken op de UACR reductie in diabetespatiënten met chronisch nierfalen te onderzoeken

Gepubliceerd: 23-02-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De belangrijkste doelstellingen van het onderzoek zijn het aantonen van de werkzaamheid van BI 685509 en het karakteriseren van de dosis-responsrelatie voor BI 685509 bij patiënten met diabetische nefropathie door het beoordelen van 3 doses en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51158

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1366-0005: BI 685509 bij diabetespatiënten met chronisch nierfalen.

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

diabetische nefropathie, nierfalen als gevolg van diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: De Opdrachtgever Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronisch, diabetes, nefropathie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de urine albumine-creatinine ratio (UACR) gemeten in 10-uurs urine na 20 weken durende onderzoeksbehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de log getransformeerde UACR, gemeten in de ochtend urine na 20 weken behandeling met het onderzoeksmiddel.
- Het deel van de patiënten dat ten minste 20% UACR afname in 10-uurs urine bereikt na 20 weken behandeling met het onderzoeksmiddel.
- Het deel van de patiënten dat ten minste 20% UACR afname in de ochtend urine bereikt na 20 weken behandeling met het onderzoeksmiddel.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Diabetes is een wereldwijd voorkomende ziekte die naar verwachting de komende decennia exponentieel zal groeien. Onder de complicaties van diabetes kan de ontwikkeling van diabetische nierziekte, ook wel diabetische nefropathie genoemd, de meest verwoestende zijn voor de kwaliteit van leven en overleving van de patiënt. Als de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) afneemt, is er bijvoorbeeld een lineaire toename in mortaliteit, met een 2 tot 5-voudige toename bij patiënten met $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vergeleken met patiënten met een $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Een verminderde nierfunctie gaat gepaard met een verhoogd risico op het optreden van coronaire hartziekten, beroerte en hartfalen. Diabetische nefropathie is de belangrijkste oorzaak van nierbeschadiging en terminale nieraandoeningen, die verantwoordelijk zijn voor > 40% van de dialysepatiënten. Het overlevingspercentage na 5 jaar van een dialysepatiënt is 35% en slechts 25% bij diabetische dialysepatiënten.

Oplosbare guanylaatcyclase (sGC) wordt door stikstofmonoxide (NO) geactiveerd om cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) te genereren. Voldoende cGMP-spiegels in de nieren zijn cruciaal voor een goede endotheliale functie in het vaatstelsel. Deze pathway is verstoord bij patiënten met diabetes als gevolg van een lagere NO-productie, meer scavenging van de beschikbare NO door superoxide en een verlies van gevoeligheid voor NO door oxidatieve stress. De resulterende endotheliale disfunctie wordt voorgesteld als een van de onderliggende mechanismen voor nierinsufficiëntie bij diabetespatiënten.

Naast BI 685509 bevindt zich momenteel ten minste één andere sGC-activator (runcaciguat) in fase II-ontwikkeling.

Het doel van dit onderzoek is de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek te onderzoeken van drie orale doses BI 685509 gedurende 20 weken bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met diabetische nefropathie als toevoeging bij de behandeling met ACEi of ARB plus plaatselijke standaardbehandeling volgens de desbetreffende richtlijnen. De resultaten van dit onderzoek zullen cruciaal zijn voor het besluit over de verdere ontwikkeling van BI 685509 en zullen de dosisselectie voor toekomstige onderzoeken ondersteunen.

Doel van het onderzoek

De belangrijkste doelstellingen van het onderzoek zijn het aantonen van de werkzaamheid van BI 685509 en het karakteriseren van de dosis-responsrelatie voor BI 685509 bij patiënten met diabetische nefropathie door het beoordelen van 3 doses en placebo.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden bij het onderzoek betrokken (gescreend) nadat zij de patienten informatiebrief hebben ondertekend. Zij worden onderworpen aan een

screeningperiode van maximaal twee weken na tekenen van de patiënten informatiebrief. Nadat de geschiktheid van de patiënten bij de screening is bevestigd, zullen de patiënten gedurende een periode van 2 weken worden voortgezet in een baseline-periode. Patiënten die de screening en de startperiode bij aanvang met succes voltooien en voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria, worden gelijkelijk ingedeeld in één van de drie parallelle dosisgroepen, en in elke dosisgroep 20 weken behandeld worden met BI 685509 of een placebo in een verhouding van 3:1.

Na het einde van de behandeling zullen patiënten doorgaan met een follow-up van 4 weken met verdere urine- en bloedmonsters. Afgezien van de veiligheidsanalyse zullen urine- en bloedmonsters in dit onderzoek dienen voor biomarkeranalyse, inclusief UACR en eGFR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten beginnen met 1 mg driemaal daags BI 685509 of met een placebo. Als de medicatie wordt verdragen, zal na 2 weken een verhoging tot 2 mg driemaal daags BI 685509 of een placebo optreden bij patiënten in dosisgroepen 2 en 3, en zal na nog eens 2 weken een verhoging tot 3 mg driemaal daags BI 685509 of een placebo optreden bij patiënten in dosisgroep 3. Patiënten zullen in totaal 20 weken worden behandeld, wat naar verwachting de duur is die nodig is om stabiele effecten te verkrijgen.

Inschatting van belasting en risico

- Verslechtering van diabetische nefropathie indien patiënt in placebogroep zit
- Patiënt kan last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van het onderzoeksmiddel
- Patiënt kan last hebben van procedures of metingen tijdens het onderzoek
- Er worden extra procedures en metingen uitgevoerd (buiten de standaardzorg) zoals beschreven in de Flow Chart in het protocol (v4.0 / 13 Oct 2021)
- Meedoen aan het onderzoek kost extra tijd
- Patiënt wordt gevraagd dagboekjes bij te houden
- Patiënt moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6

Alkmaar 1817MS

NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6

Alkmaar 1817MS

NL

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. Ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming overeenkomstig ICH-GCP en de plaatselijke wetgeving vóór toelating tot de studie.
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten ≥ 18 jaar op het moment van toestemming.
3. eGFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]-formule) ≥ 20 en < 90 ml/min/1,73 m² bij bezoek 1 door centrale laboratoriumanalyse. eGFR moet ≥ 20 mL/min/1.73 m² blijven na bezoek 1 tot en met de start van bezoek 3, gemeten door het centrale of lokale lab.
4. UACR ≥ 200 en < 3.500 mg/g in spot-urine (midstream urinemonster) door centrale laboratoriumanalyse bij bezoek 1.
5. Behandeling met de hoogste verdraagbare dosis van ofwel ACEi ofwel ARB (maar niet beide samen) en stabiele dosis gedurende ≥ 4 weken vóór bezoek 1 zonder geplande verandering van de behandeling tijdens het onderzoek.
6. Als de patiënt een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, dienen zij de dosering tenminste 4 weken voor aanvang van bezoek 1 tot en met de start behandeling te worden aangepast zonder geplande verandering van de behandeling

tijdens het onderzoek: anti-hypertensiva, NSAIDs, endotheline-receptorantagonisten, systemische steroïden of SGLT2 remmers.

7. Patiënten met een stabiel type 1- of type 2-diabetes mellitus, bij wie de diagnose is gesteld vóór geïnformeerde toestemming. De behandeling (met inbegrip van SGLT2-remmer en/of GLP1-receptoragonist) moet onveranderd zijn geweest of veranderingen die volgens de onderzoeker minimaal zijn (volgens het oordeel van de onderzoeker) binnen 4 weken voor Bezoek 1 en tot het begin van de onderzoeksbehandeling.

8. Geglyceerde hemoglobine (HbA1c) < 10,0% bij Bezoek 1, gemeten door het centrale laboratorium.

9. Zittende bloeddruk SBP $\geq$ 110 en $\leq$ 160 mmHg en DBP $\geq$ 65 en $\leq$ 110 mmHg bij Bezoek 1 en geoptimaliseerde antihypertensieve behandeling volgens de plaatselijke zorgstandaard en het oordeel van de onderzoeker.

10. BMI $\geq$ 18,5 en < 50 kg/m² bij bezoek 1.

11. Mannelijke patiënten die een kind kunnen verwekken, moeten bereid zijn condoms te gebruiken als hun seksuele partner een vrouw in de vruchtbare leeftijd is. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten in staat zijn om zeer effectieve methoden voor geboortebeperking volgens ICH M3 (R2) te gebruiken. Dergelijke methoden moeten gedurende de gehele proef worden gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met Renine Angiotensine Aldosteron System (RAAS) interventies (behalve ACE-remmers of ARB's), fosfodiësteraseremmers, nitraten, sGC-stimulatoren/activatoren (andere dan onderzoeksbehandeling) of andere beperkte medicatie (met inbegrip van OATP1B1/3 remmers, UGT-remmers/inductoren) zoals verstrekt in het Investigator Site File (ISF) binnen 4 weken vóór het bezoek 1 en gedurende de screening en de aanloopfase bij aanvang van bezoek 1. Patiënten die de inname van beperkte geneesmiddelen moeten of willen voortzetten (zie rubriek 4.2.2.1) of geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat zij de veilige uitvoering van het onderzoek kunnen verstoren, zijn eveneens uitgesloten.

2. Elke klinisch relevante laboratoriumwaarde vanaf het screenen tot het begin van de onderzoeksbehandeling, die volgens de onderzoeker een extra risico voor de patiënt inhoudt.

3. Biopsie of anderszins bevestigde niet-diabetische chronische nierziekte, of niet-diabetische chronische nierziekte, naar de mening van de onderzoeker, bv. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), ongecontroleerde lupusnephritis. De aanwezigheid van een hypertensieve etiologie hoeft niet te worden uitgesloten tenzij duidelijk is dat dit de enige oorzaak van de CKD is.

4. Elke immunosuppressietherapie of immunotherapie in de laatste 3 maanden voorafgaand aan het bezoek 1 en gedurende de gehele screening en de inlooperperiode bij aanvang van de behandeling (behalve prednisolon $\leq$ 10 mg of

equivalent).

5. Acute nierbeschadiging (AKI) volgens de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) in de 30 dagen voorafgaand aan Bezoek 1 tot het begin van de onderzoeksbehandeling.

6. Geplande start van chronische niersubstitutie therapie tijdens het onderzoek of het eindstadium van de nierziekte vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling.

7. Bekende voorgeschiedenis van matige of ernstige symptomatische orthostatische dysregulatie, zoals beoordeeld door de onderzoeker vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling.

8. De patiënt heeft een actieve infectie met SARS-CoV-2 (of waarvan bekend is dat hij een positieve test heeft) vanaf de screening tot de randomisatie.

9. Medische voorgeschiedenis van kanker of kankerbehandeling in de laatste twee jaar voorafgaand aan Bezoek 1 (behalve adequaat behandeld basaalcelcarcinoom van de huid, in-situ-carcinoom van de baarmoederhals en prostatiche kanker van lage kwaliteit [T1 of T2]).

10. Grote chirurgie (het oordeel van de onderzoeker) gepland tijdens de studie.

11. Voorgeschiedenis van klinisch relevante allergie/overgevoeligheid die de deelname van het onderzoek zou verstoren, met inbegrip van allergie voor het onderzoeksproduct/placebo of de hulpstoffen (bv. lactosemonohydraat - zie Brochure bij het onderzoek)

12. Elke andere medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een veiligheidsrisico voor de patiënt oplevert of de doelstellingen van het onderzoek kan verstoren.

13. Vorige randomisatie in deze studie.

Verdere criteria zijn van toepassing.

[...]

17. QTcF-interval > 450 ms bij mannen of > 470 ms bij vrouwen op elk moment vanaf de screening (Bezoek 1) tot het begin van de behandeling.

18. Een familiegeschiedenis van lang QT-syndroom.

19. Gelijktijdig gebruik van therapieën met een bekend risico op Torsade de Pointes bij screening (bezoek 1) en gedurende de gehele screening en de start van dergelijke therapieën bij aanvang of de geplande start van dergelijke behandelingen tijdens het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-04-2021
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BI 685509
Generieke naam:	BI 685509

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2022
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	EUCTR2020-002929-28-NL
CCMO	NL76610.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-05-2022

Datum resultaten gemeld: 27-11-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

29-09-2023