

University of Groningen

Evaluation of renal end points in nephrology trials

Weldegiorgis, Misghina Tekeste

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Weldegiorgis, M. T. (2017). *Evaluation of renal end points in nephrology trials*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Nederlandse samenvatting en toekomstperspectief

Samenvatting

De stijgende prevalentie van chronische nierziekte belast in toenemende mate de gezondheidszorg vanwege de slechte gezondheidsuitkomsten en de hoge kosten van niervervangende therapieën.¹ Wereldwijd is diabetische nefropathie de belangrijkste oorzaak van chronische nierziekte.² Tot op heden zijn slechts enkele interventies effectief gebleken in het vertragen van het beloop van de afnemende nierfunctie.³ Op dit moment vormen Angiotensine I Converterend Enzym remmers (ACE-remmers) en Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) de basis van de aanbevolen therapie. Deze geneesmiddelen zijn effectief in het vertragen van de ziekteprogressie. Niet alle patiënten reageren echter op deze geneesmiddelen waardoor zij een hoog risico houden. Nieuwe interventies zijn daarom gewenst om de urgente medische noodzaak van chronische ziekte aan te pakken.

Klinische uitkomststudies zijn nodig om uiteindelijk de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddelen vast te stellen. Op dit moment wordt de combinatie van niervervangende therapie en verdubbeling van het serum creatininegehalte gebruikt als harde uitkomstmaat in klinische studies naar de progressie van chronische nierziekte. Het besluit om te starten met niervervangende therapie is deels gebaseerd op de filtercapaciteit van de nieren en dus op basis van het serum creatininegehalte dat objectief gemeten kan worden. Het is echter ook gebaseerd op een subjectief besluit van de arts en de patiënt afhankelijk van het welzijn van de patiënt, de ziektekostenverzekering of lokale richtlijnen. De niervervangende therapie component is dus een combinatie van zowel de afname van de filtercapaciteit als andere factoren waaronder de gezondheid van de patiënt. De verdubbeling van het serum creatininegehalte wordt aan de andere kant volledig bepaald op basis van de filtercapaciteit van de nieren. Deze twee componenten van het op dit moment gebruikte harde renale eindpunt reflecteert dus verschillende metingen. Een aspect dat geldt voor beide componenten is echter dat het gebeurtenissen betreft die in een laat stadium van de progressie van chronische nierziekte optreden. Hierdoor zijn grote studies met een lange duur vereist wat een belemmering kan zijn voor het initiëren van nieuwe klinische studies naar chronische nierziekte. Een alternatief eindpunt dat gebruikt is in klinische studies naar de progressie van chronische nierziekte is de verandering in het gehalte van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR trend). De GFR trend is echter niet een klinische betekenisvol eindpunt omdat het niet reflecteert hoe de patiënt zich voelt, functioneert en hoelang de patiënt overleefd. Daarom heeft elke component van de op dit moment gebruikte renale eindpunten voor- en nadelen.

Het doel van dit proefschrift was om de componenten van de op dit moment gebruikte harde klinische eindpunten in klinische studies naar de progressie van chronische nierziekte te onderzoeken om zo de meest optimale renale eindpunt voor deze klinische studies te kunnen definiëren.

De afname in de geschatte GFR (eGFR) is gebruikt als een eindpunt om de effectiviteit van een geneesmiddel vast te stellen. Voor de analyse en interpretatie van de effectiviteit van een geneesmiddel wordt aangenomen dat de nierfunctie lineair afneemt over de tijd. Recente studies hebben het paradigma dat de nierfunctie lineair afneemt over de tijd echter in twijfel gebracht. **Hoofdstuk twee** vergeleek de eGFR trends in een groot cohort van patiënten met en zonder diabetes in verschillende stadia van chronische nierziekte. Hierbij is een uniforme analytische benadering gebruikt. De resultaten lieten zien dat de grote meerderheid van de patiënten zonder diabetes een lineaire afname van de nierfunctie hadden. In patiënten met type 2 diabetes leken de nierfunctie trends meer te fluctueren maar de resultaten suggereren dat het redelijkerwijs aangenomen kan worden dat de meerderheid van de patiënten in meer of mindere mate een lineaire afname van de nierfunctie hebben. Gezamenlijk suggereren deze gegevens dat voor klinische studies op creatinine gebaseerde eindpunten gebruikt kunnen worden in diabetische en niet-diabetische populaties. In studies met patiënten met diabetes moet echter bij de berekening van de power van een klinische studie rekening gehouden worden met een niet-lineair deel.

De trend in de afname van de eGFR blijkt een bruikbaar eindpunt te zijn en zorgt voor meer statistische power dan een dichotome uitkomst als de behandel-effecten op de eGFR uniform zijn (oftewel, onafhankelijk van de onderliggende snelheid van de afname in nierfunctie). In **hoofdstuk drie** hebben we getoetst of de effecten van ARBs op de eGFR trend uniform of proportioneel zijn in patiënten met type 2 diabetes en nefropathie. We hebben een verzwakking waargenomen van zowel de gemiddelde als variabiliteit van de trend. Dit suggereert grotere behandel-effecten in mensen met een snellere eGFR afname. Deze resultaten impliceren dat door het ontbreken van een behandel-effect in de subpopulatie van patiënten met een langzame achteruitgang van de nierfunctie het grotere behandel-effect in de mensen met een snelle achteruitgang minder zichtbaar wordt. Hierbij wordt afbreuk gedaan aan de statistische power. Vergelijkbare observaties zijn gemaakt in de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) studie waarin is aangetoond dat de interventie met een eiwitarm dieet ook proportionele effecten van de behandeling lieten zien.⁵ Dit betekent dat bij het opzetten van nieuwe studies en het gebruik van de eGFR trend als eindpunt, informatie over het effect van

het geneesmiddel op de eGFR trend (uniform of proportioneel) idealiter aanwezig is om een weloverwogen beslissing te nemen in het wel of niet selecteren van eGFR trend als geschikt eindpunt.

Verdubbeling van het serum creatininegehalte (gelijk aan een 57% eGFR afname) komt voornamelijk voor in een vergevorderd stadium van chronische nierziekte. Er is daarom een discussie gaande over het overwegen van mindere afnames in eGFR als alternatieve eindpunten voor klinische studies om de steekproefomvang, de follow-up tijd en de kosten van het uitvoeren van de studie te verminderen. In **hoofdstuk vier** hebben we de bepaald of het gebruik van mindere afnames in de eGFR (20%, 30% of 40%) als eindpunt meerdere eindpunten zou opleveren terwijl de behandel effecten gelijk bleven, en of acute effecten op de GFR afname de resultaten van twee grote studies van ARBs zou hebben beïnvloed. Vergeleken met een verdubbeling van het serum creatininegehalte, zagen we een groter aantal alternatieve eindpunten wanneer mindere afnames in de eGFR gebruikt werden als eindpunt, wat leidde tot een grotere precisie van de schatting van de behandel effecten. Echter, we zagen ook een afzwakking van het behandel effect, waardoor geen winst in de statistische significantie waargenomen werd. Echter deze afzwakking in het behandel effect verminderde wanneer de eGFR afname was berekend vanaf maand 3 in de follow-up in plaats van de waarde ten tijde van de randomisatie. Dit resultaat suggereert dat de afzwakking in het behandel effect gedeeltelijk lijkt te wijten aan de acute effecten van ARBs op het eGFR. De resultaten van dit hoofdstuk laten zien dat ondanks de vergroting van de precisie, het gebruik van eindpunten gedefinieerd door eGFR afnames lager dan een verdubbeling van het serum creatininegehalte misschien niet de statistische power vergroten, voornamelijk in omstandigheden waarin een geneesmiddel een acuut effect heeft op de GFR in de tegenovergestelde richting van het chronische effect op eGFR. Deze resultaten zijn bevestigd met een meta-analyse van 43 studies met daarin 12,821 individuen. De studie liet een trend zien van een afzwakking van het behandel effect, voornamelijk met geneesmiddelen die acute effecten hebben op de eGFR, wat vervolgens een vergroting van de statistische power voorkwam.⁴ Uiteindelijk concludeerde de studie dat bij afwezigheid van een acute eGFR effect, een 40% afname of eventueel een 30% afname in eGFR een valide eindpunt kan zijn. Het eindpunt van 30% of 40% in eGFR afname wordt nu gebruikt in nieuwe klinische studies naar de progressie van chronische nierziekte, zoals de FIDELIO DKD studie, een klinische studie met 4800 patiënten met diabetische nierziekte en de TESTING studie, een klinische studie naar de werkzaamheid van methylprednisolon in 750 patiënten met IgA nefropathie.

In **hoofdstuk vijf** hebben we allereerst onderzocht of de start van niervervangende therapie (een combinatie van verschillende metingen zoals hierboven beschreven) gebaseerd is op het bereiken van een vooraf gedefinieerde eGFR waarde in patiënten met type 2 diabetes en nefropathie. We zagen een grote discrepantie tussen de tijd om de vaste eGFR drempel van 11 ml/min/1.73m² te bereiken en de tijd tot niervervangende therapie. Daarnaast hebben we met een joint model analyse laten zien dat de tijdsvariërende eGFR een sterkere associatie heeft met het bereiken van een op de filtratie-gebaseerd eindpunt (eGFR of 11 ml/min/1.73m²) dan niervervangende therapie. Vervolgens bleven we aantonen dat deze effecten klinische impact kunnen hebben omdat het effect van de ARB irbesartan kleiner lijkt te zijn op het eindpunt van niervervangende therapie dan op een eindpunt enkel gebaseerd op de filtercapaciteit van de nieren (dat wil zeggen serumcreatinine ≥ 6.0 mg/dL of de vaste eGFR drempel). Deze data impliceren dat de huidige evaluatie van nierbeschermende geneesmiddelen met als eindpunt een combinatie van niervervangende therapie en verdubbeling van het serum creatininegehalte niet alleen het geneesmiddeffect op de filtratiecapaciteit van de nieren weerspiegelt maar een combinatie van parameters waaronder het welzijn van een patiënt en mogelijk hun combinatie. Helaas zijn de redenen voor het starten met niervervangende therapie niet gedocumenteerd in eerdere klinische studies. Toekomstige nierbeschermende studies moeten systematisch deze informatie registreren om de drijfveren voor het starten niervervangende therapie te achterhalen en de onderliggende factoren voor het effect van het geneesmiddel/de interventie.

Conclusie

Hoe moeten we de resultaten van de studies in dit proefschrift combineren en interpreteren? In een klinische studie willen we graag dat het renale eindpunt representatief is voor de renale functie. Echter, de renale functie is samengesteld uit verschillende functies van de nier: excretie van afvalstoffen, het handhaven van het extracellulaire volume, zuur-base controle en de productie en verwerking van verschillende hormonen. De vraag is of we (1) ons moeten focussen op al deze functies van de nier, (2) ons alleen moeten focussen op het verlies van de filtratiefunctie door middel van het 30%, 40% of 50% eGFR afname eindpunt en daarbij rekening houdend met de potentiële acute eGFR effecten, of (3) een combinatie van deze twee opties. We moeten ons realiseren dat elk van deze opties kunnen leiden tot verschillende interpretaties van een geneesmiddeffect. Bijvoorbeeld een geneesmiddel, waardoor een patiënt beter om kan gaan met de consequenties van een ernstig verminderde nierfunctie, kan

de beslissing voor niervervangende therapie vertragen (patiënt klaagt niet), terwijl de eGFR blijft dalen. Men kan zich afvragen of dit ‘echte’ nierbescherming is vanuit een farmacologisch standpunt. Aan de andere kant, een geneesmiddel kan de symptomen van een verminderde renale functie verslechteren, maar de eGFR afname vertragen. In dit voorbeeld zou de keuze voor niervervangende therapie mogelijk een neutrale of schadelijke studie uitkomst geven ondanks de gunstige effecten op de progressie van de eGFR daling.

Gebaseerd op de overwegingen en studies beschreven in dit proefschrift, concluderen we dat het optimale eindpunt in klinische studies over chronische nierziekte progressie een combinatie-eindpunt die de verschillende aspecten van de nierfunctie adequaat vertegenwoordigd. We stellen voor dat een hard eindpunt in klinische studies over chronische nierziekte progressie moet bestaan uit zowel een objectief gemeten component dat de verandering in filtercapaciteit meet als een klinisch relevant eindpunt voor niervervangende therapie. De verandering in filtercapaciteit zou de traditioneel gebruikte verdubbeling van het serum creatininegehalte kunnen zijn, maar alternatieve zoals 40%, of in sommige gevallen 30%, in eGFR afname kunnen ook overwogen worden. In elk geval moet er een goede balans zijn tussen het component op filtercapaciteit en het component op niervervangende therapie en mag niet gebaseerd zijn op één van beide.

Toekomstperspectieven

De resultaten beschreven in dit proefschrift, ondersteund door meta-analyses en simulaties,^{4,6} suggereren dat in sommige gevallen een 30% of 40% afname in eGFR een acceptabele alternatief eindpunt is in klinische studies. Echter, simulatie studies beschrijven dat het gebruik van een 30% of 40% eGFR afname eindpunt gelimiteerd is wanneer er een hogere begin eGFR is⁶, en we hebben laten zien dat voor middelen die een “acuut effect” op de eGFR hebben, het gebruik van een 30% of 40% eGFR afname eindpunt de statistische power niet verhoogd. Daarom zijn deze alternatieve eindpunten minder toepasbaar in de ontwikkeling van geneesmiddelen gericht op de beginstadia van nierziekte en voor veel geneesmiddelen met potentiële hemodynamische effecten. Alternatieve strategieën om deze beperkingen te overkomen moeten worden onderzocht. Eén van deze strategieën is het vaststellen van veranderingen in albuminurie als een potentieel surrogaat eindpunt of het vaststellen van alternatieve methoden om de eGFR afname te meten of een combinatie van deze. Albuminurie is voorgesteld als een surrogaat uitkomst⁷ maar er is een discussie gaande

over de validiteit als surrogaat eindpunt.⁸ Met hogere GFR waardes, kan een studie design om de gemiddelde trend van de eGFR afnames versus de tijd tussen gerandomiseerde groepen te vergelijken een grotere statistische power hebben dan een vergelijking van de tijd tot een bepaalde GFR afname. Echter, acute effecten zijn over het algemeen proportioneel aan het begin GFR, en vormen daardoor een groter probleem bij een hogere begin GFR. Daarnaast hebben we laten zien dat ARBs een proportioneel behandel-effect hebben welke de statistische power beperken van klinische studies die eGFR trend als eindpunt nemen. Tot mogelijke oplossingen voor deze beperkingen behoren de evaluatie van de trend tijdens behandeling in plaats van de totale trend vanaf randomisatie, en de evaluatie van de omkering van acute effecten na het staken van de behandeling, of beide. Echter, net als met albuminurie is er geen algemeen geaccepteerde methode en blijven controverses bestaan. Verdere studies die kijken naar deze aspecten zijn zeer belangrijk, in het bijzonder sinds is aangetoond dat een verminderde progressie van de nierziekte in de vroege stadia van de ziekte voordeliger is dan interventies in de latere stadia van de ziekte wanneer nefropathie aanwezig is.⁹

De resultaten beschreven in dit proefschrift zijn met name verkregen door analyses van klinische studies waarin het effect van ARBs in patiënten met type 2 diabetes en nefropathie is onderzocht. Het is niet duidelijk in hoeverre deze bevindingen generaliseerbaar zijn voor geneesmiddelen van andere klassen. Het is bijvoorbeeld niet bekend of andere, nieuwe interventies zoals endothelineantagonisten of sodium-glucose cotransporter remmers uniforme of proportionele behandel-effecten hebben. Daarom is aanvullend onderzoek over de toepasselijkheid van de in dit proefschrift beschreven bevindingen in andere geneesmiddelen en interventies noodzakelijk.

Referenties

1. Levey AS, Coresh J: Chronic kidney disease. *Lancet* 379(9811):165-180, 2012
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al: Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* 382(9888):260-272, 2013
3. Miyata T, Kikuchi K, Kiyomoto H, van Ypersele de Strihou C: New era for drug discovery and development in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 7(8):469-477, 2011
4. Greene T: A model for a proportional treatment effect on disease progression. *Biometrics* 57(2):354-360, 2001
5. Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, et al: GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: A meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 64(6):848-859, 2014
6. Greene T: GFR decline as an alternative end point for kidney failure - A simulation study of the validity and utility of eGFR-based surrogate time-to-event end points in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 64(6):867-79, 2014
7. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT: Albuminuria is an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The pro view. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(6):1079-1088, 2015
8. Fried LF, Lewis J: Albuminuria is not an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The con view. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(6):1089-1093, 2015
9. Schievink B, Kropelin T, Mulder S, et al: Early renin-angiotensin system intervention is more beneficial than late intervention in delaying end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 18(1):64-71, 2016

