



Clinical trial results:

EFFECTS OF NIFEDIPINE ON IRON HOMEOSTASIS IN PATIENTS SUFFERING FROM IRONOVERLOAD DISEASES -

Effekte von Nifedipin auf die Eisenhomeostase bei Patienten mit Eisenüberladungsstörungen

Summary

EudraCT number	2008-000360-16
Trial protocol	AT
Global end of trial date	04 December 2012

Results information

Result version number	v1 (current)
This version publication date	17 October 2020
First version publication date	17 October 2020

Trial information

Trial identification

Sponsor protocol code	P030
-----------------------	------

Additional study identifiers

ISRCTN number	-
ClinicalTrials.gov id (NCT number)	-
WHO universal trial number (UTN)	-

Notes:

Sponsors

Sponsor organisation name	Medical University Innsbruck
Sponsor organisation address	Christoph-Probst-Platz 1, Innrain 52 A, Innsbruck, Austria, 6020
Public contact	Univ.Prof. Dr. Günter Weiss, Medical University Innsbruck, University Hospital for Internal Medicine I, +43 (0)512/ 504-23251, guenter.weiss@i-med.ac.at
Scientific contact	Univ.Prof. Dr. Günter Weiss, Medical University Innsbruck, University Hospital for Internal Medicine I, +43 (0)512/ 504-23251, guenter.weiss@i-med.ac.at

Notes:

Paediatric regulatory details

Is trial part of an agreed paediatric investigation plan (PIP)	No
Does article 45 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No
Does article 46 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No

Notes:

Results analysis stage

Analysis stage	Final
Date of interim/final analysis	04 December 2012
Is this the analysis of the primary completion data?	Yes
Primary completion date	04 December 2012
Global end of trial reached?	Yes
Global end of trial date	04 December 2012
Was the trial ended prematurely?	Yes

Notes:

General information about the trial

Main objective of the trial:

Bis jetzt konnte die Wirkung von Nifedipin im Mausmodell gezeigt werden. Das Ziel ist es die Effekte von Nifedipin am Patienten zu untersuchen und so möglicherweise eine neue Therapieschiene für Eisenüberladungserkrankungen zu etablieren. Nifedipin ist schon seit Jahrzehnten in Verwendung und birgt für den Patienten kein großes Risiko, da Nebenwirkungen bestens dokumentiert sind. Je 20 Hämochromatose Patienten oder Patienten mit sekundärer Eisenüberladung sollen täglich entweder 20 mg Nifedipin oder Plazebo für insgesamt vier Monate einnehmen. Es erfolgen vier Blutabnahmen (0 Monate - 2 Monate - 4 Monate-7 Monate) zur Bestimmung der Eisenparameter (Serumferritin).

Protection of trial subjects:

Die Belastung der Patienten ist minimal, da die Blutabnahmen bei den Patienten im Rahmen der Routineblutabnahme und Routineuntersuchungen erfolgt. Bei jeder Blutabnahme werden 2 x 9 ml + 2,7 ml + 5,5 ml (=26,2 ml) Blut entnommen (max. 105 ml pro Studienpatient gesamt). Die Verwendung der Daten der Blutanalyse erfolgt nur nach schriftlicher Einwilligung der Patienten.

Die orale Einnahme von Nifedipin stellt für den Patienten kein Risiko dar, da dieser Wirkstoff schon lange am Markt ist und zur Behandlung der Hypertonie etabliert ist. Wirkung und unerwünschte Nebenwirkung sind bestens bekannt und sollten für den Patienten in dieser Dosierung keine Belastung darstellen. Falls trotzdem Nebenwirkung auftreten sollten, besteht die Möglichkeit einer Dosisreduktion.

Background therapy:

Die derzeitige Therapie beschränkt sich auf regelmäßige Aderlässe, welchen sich der Patient zu Beginn wöchentlich bis zum Erreichen eines Ferritinspiegels von 50 ng/ml unterziehen muss. Anschließend sind zur Erhaltung der niedrigen Eisenwerte zwischen 4 und 12 Aderlässe pro Jahr notwendig. Für Patienten bei denen Aderlässe nicht möglich sind, wie zum Beispiel bei bestehender Herzinsuffizienz oder auch Anämie, gibt es die Möglichkeit einer Therapie mit Eisenchelatoren, wie Desferoxamin welches täglich subkutan über 12 Stunden injiziert werden muß und oft wenig zufriedenstellende Ergebnisse liefert.

Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, während der Studiendauern sollte vermieden werden.

Evidence for comparator:

Bisher konnte die Wirkung von Nifedipin im Mausmodell für primäre (equivalent zur Hämochromatose beim Menschen) und sekundäre Eisenüberladungsstörungen gezeigt werden. Das Ziel dieser nun folgenden Studie ist es die Effekte von Nifedipin am Patienten zu untersuchen und so möglicherweise eine neue Therapieschiene für diese Erkrankungen einzuschlagen. Da dieses Medikament mit seinen Wirkungen und auch unerwünschten Nebenwirkung schon lange bekannt ist, birgt diese Studie kein großes Risiko für den Patienten und der Nutzen bei tatsächlicher Beeinflussung des Eisenhaushaltes, wäre für diese Patientengruppe enorm. Je 40 Hämochromatose und 40 transfusionsbedingte, eisenüberladene Patienten sollen täglich entweder eine 20 mg Nifedipin retard Filmtablette oder Plazebo für insgesamt vier Monate einnehmen.

Actual start date of recruitment	02 November 2009
Long term follow-up planned	Yes
Long term follow-up rationale	Efficacy
Long term follow-up duration	7 Months
Independent data monitoring committee (IDMC) involvement?	Yes

Notes:

Population of trial subjects

Subjects enrolled per country

Country: Number of subjects enrolled	Austria: 25
Worldwide total number of subjects	25
EEA total number of subjects	25

Notes:

Subjects enrolled per age group

In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	16
From 65 to 84 years	9
85 years and over	0

Subject disposition

Recruitment

Recruitment details:

Das Screening erfolgt im Rahmen eines ambulanten Routinebesuchs oder während eines stationären Aufenthaltes des Patienten. Hier werden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, sowie ein erstes Aufklärungsgespräch durchgeführt.

Pre-assignment

Screening details:

Falls der Patient dem Studienprofil entspricht, hat der Patient längstens vier Wochen Zeit sich für oder gegen die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu entscheiden.

Falls der Patient in die Gruppe der Hämochromatosepatienten fällt soll bereits ein MRI vor der ersten Einnahme des Prüfpräparats durchgeführt werden.

Period 1

Period 1 title	Behandlungsphase
Is this the baseline period?	Yes
Allocation method	Randomised - controlled
Blinding used	Single blind
Roles blinded	Subject

Blinding implementation details:

Die Randomisierung wird zentral von NextPharma GmbH mit IDV-Rancode-Programm, Version 3.6 professional im Rahmen des Labellings und des Verpackens von Verum und Placebo durchgeführt. Stratifiziertes Design

Arms

Are arms mutually exclusive?	Yes
Arm title	Hämochromatose Gruppe

Arm description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Arm type	Active comparator
Investigational medicinal product name	Nifedipin
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut einnehmen. Das Verum enthält 20 mg Nifedipin, das somit der maximalen Gesamtdosis pro Tag entspricht.

Arm title	Hämochromatose Gruppe
------------------	-----------------------

Arm description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Arm type	Placebo
Investigational medicinal product name	Placebo
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut

einnehmen.

Arm title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
------------------	-----------------------------------

Arm description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Arm type	Active comparator
Investigational medicinal product name	Nifedipin
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut einnehmen. Das Verum enthält 20 mg Nifedipin, das somit der maximalen Gesamtdosis pro Tag entspricht.

Arm title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
------------------	-----------------------------------

Arm description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Arm type	Placebo
Investigational medicinal product name	Placebo
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut einnehmen.

Number of subjects in period 1	Hämochromatose Gruppe	Hämochromatose Gruppe	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
Started	6	4	7
Completed	6	3	6
Not completed	0	1	1
Blutspende durchgeführt	-	1	-
Adverse event, non-fatal	-	-	1
Bluttransfusion erhalten	-	-	-

Number of subjects in period 1	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
Started	8
Completed	7
Not completed	1

Blutspende durchgeführt	-
Adverse event, non-fatal	-
Bluttransfusion erhalten	1

Period 2

Period 2 title	Follow-up Phase
Is this the baseline period?	No
Allocation method	Randomised - controlled
Blinding used	Single blind
Roles blinded	Subject

Blinding implementation details:

Die Randomisierung wird zentral von NextPharma GmbH mit IDV-Rancode-Programm, Version 3.6 professional im Rahmen des Labellings und des Verpackens von Verum und Plazebo durchgeführt. Stratifiziertes Design

Arms

Are arms mutually exclusive?	Yes
Arm title	Hämochromatose Gruppe

Arm description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Arm type	Active comparator
Investigational medicinal product name	Nifedipin
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut einnehmen. Das Verum enthält 20 mg Nifedipin, das somit der maximalen Gesamtdosis pro Tag entspricht.

Arm title	Hämochromatose Gruppe
------------------	-----------------------

Arm description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Arm type	Placebo
Investigational medicinal product name	Placebo
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut einnehmen.

Arm title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
------------------	-----------------------------------

Arm description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Arm type	Active comparator
Investigational medicinal product name	Nifedipin
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut einnehmen. Das Verum enthält 20 mg Nifedipin, das somit der maximalen Gesamtdosis pro Tag entspricht.

Arm title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
------------------	-----------------------------------

Arm description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Arm type	Placebo
Investigational medicinal product name	Placebo
Investigational medicinal product code	
Other name	
Pharmaceutical forms	Tablet
Routes of administration	Oral use

Dosage and administration details:

Die Patienten werden eine Tablette täglich unabhängig von Mahlzeiten mit reichlich Wasser unzerkaut einnehmen.

Number of subjects in period 2	Hämochromatose Gruppe	Hämochromatose Gruppe	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
Started	6	3	6
Completed	6	3	6
Not completed	0	0	0
Alkoholsucht	-	-	-
Lost to follow-up	-	-	-

Number of subjects in period 2	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
Started	7
Completed	5
Not completed	2
Alkoholsucht	1
Lost to follow-up	1

Baseline characteristics

Reporting groups

Reporting group title	Behandlungsphase
-----------------------	------------------

Reporting group description: -

Reporting group values	Behandlungsphase	Total	
Number of subjects	25	25	
Age categorical			
Units: Subjects			
In utero	0	0	
Preterm newborn infants (gestational age < 37 wks)	0	0	
Newborns (0-27 days)	0	0	
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0	0	
Children (2-11 years)	0	0	
Adolescents (12-17 years)	0	0	
Adults (18-64 years)	16	16	
From 65-84 years	9	9	
85 years and over	0	0	
Age continuous			
Units: years			
arithmetic mean	55.76		
standard deviation	± 15.59	-	
Gender categorical			
Units: Subjects			
Female	9	9	
Male	16	16	

End points

End points reporting groups

Reporting group title	Hämochromatose Gruppe
-----------------------	-----------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Reporting group title	Hämochromatose Gruppe
-----------------------	-----------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Reporting group title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
-----------------------	-----------------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Reporting group title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
-----------------------	-----------------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Reporting group title	Hämochromatose Gruppe
-----------------------	-----------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Reporting group title	Hämochromatose Gruppe
-----------------------	-----------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Reporting group title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
-----------------------	-----------------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Reporting group title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
-----------------------	-----------------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Primary: Veränderungen des Serumferritinwertes im Blut

End point title	Veränderungen des Serumferritinwertes im Blut ^[1]
-----------------	--

End point description:

End point type	Primary
----------------	---------

End point timeframe:

Tag 0- Tag 210

Notes:

[1] - No statistical analyses have been specified for this primary end point. It is expected there is at least one statistical analysis for each primary end point.

Justification: Die statistische Analyse zeigte weder bei Hämochromatose noch bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung einen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo.

End point values	Hämochromato se Gruppe	Hämochromato se Gruppe	Sekundäre Eisenüberladun gsstörung	Sekundäre Eisenüberladun gsstörung
Subject group type	Reporting group	Reporting group	Reporting group	Reporting group
Number of subjects analysed	6	3	6	5
Units: µg/L				
median (full range (min-max))				
Visite 1_Tag 0	536 (376 to 1153)	396 (347 to 624)	1334.5 (815 to 2120)	992 (499 to 1492)
Visite 5_Tag 120	594.5 (325 to 1087)	506 (397 to 674)	1311.5 (634 to 2469)	1149 (502 to 1482)
Follow-up_Tag 210	639.5 (322 to 861)	372 (322 to 622)	1161 (525 to 5083)	935 (486 to 1591)

Statistical analyses

No statistical analyses for this end point

Adverse events

Adverse events information

Timeframe for reporting adverse events:

Tag 0- Tag 210 ± 7

Assessment type	Systematic
-----------------	------------

Dictionary used

Dictionary name	CTCAE
-----------------	-------

Dictionary version	4.0
--------------------	-----

Reporting groups

Reporting group title	Hämochromatotiker Gruppe
-----------------------	--------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Reporting group title	Hämochromatotiker Gruppe
-----------------------	--------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Hämochromatose Patienten (ausschließlich Männer) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Reporting group title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
-----------------------	-----------------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Verum erhalten werden.

Reporting group title	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
-----------------------	-----------------------------------

Reporting group description:

In die Studie sollten 40 Patienten mit sekundärer Eisenüberladungsstörung (Männer und Frauen) eingeschlossen werden, wovon 20 Patienten Placebo erhalten werden.

Serious adverse events	Hämochromatotiker Gruppe	Hämochromatotiker Gruppe	Sekundäre Eisenüberladungsstörung
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	0 / 6 (0.00%)	0 / 4 (0.00%)	0 / 7 (0.00%)
number of deaths (all causes)	0	0	0
number of deaths resulting from adverse events	0	0	0

Serious adverse events	Sekundäre Eisenüberladungsstörung		
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	0 / 8 (0.00%)		
number of deaths (all causes)	0		
number of deaths resulting from adverse events	0		

Frequency threshold for reporting non-serious adverse events: 5 %

Non-serious adverse events	Hämochromatotiker Gruppe	Hämochromatotiker Gruppe	Sekundäre Eisenüberladungsstö- rung
Total subjects affected by non-serious adverse events subjects affected / exposed	0 / 6 (0.00%)	0 / 4 (0.00%)	1 / 7 (14.29%)
Blood and lymphatic system disorders Beinödeme subjects affected / exposed	0 / 6 (0.00%)	0 / 4 (0.00%)	1 / 7 (14.29%)
occurrences (all)	1	1	1

Non-serious adverse events	Sekundäre Eisenüberladungsstö- rung		
Total subjects affected by non-serious adverse events subjects affected / exposed	0 / 8 (0.00%)		
Blood and lymphatic system disorders Beinödeme subjects affected / exposed	0 / 8 (0.00%)		
occurrences (all)	1		

More information

Substantial protocol amendments (globally)

Were there any global substantial amendments to the protocol? Yes

Date	Amendment
02 June 2010	Postmenopausale Frauen mit diagnostizierter Hämochromatose können ebenfalls eingeschlossen werden Laufende Hypertoniebehandlung ist kein Ausschlusskriterium

Notes:

Interruptions (globally)

Were there any global interruptions to the trial? No

Limitations and caveats

None reported