

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebogecontroleerd, fase 2 onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van CCX168 bij personen met Anti-Neutrofiel Cytoplasma-Antilichamen (ANCA)-geassocieerde vasculitis behandeld met Cyclofosfamide of Rituximab

Gepubliceerd: 27-05-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Deze studie is bedoeld om de veiligheid en verdraagzaamheid van CCX168 te bestuderen bij mensen met milde tot matige ANCA geassocieerde vasculitis, die behandeld worden met cyclofosfamide. Er zal worden gekeken naar de mogelijkheid om de behandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41237

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CL002_168

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

ANCA-geassocieerde Vasculitis EN AAV

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chemocentryx

Overige ondersteuning: ChemoCentrix;Inc. te Mountain View;California;Verenigde Staten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANCA-geassocieerd, Cyclofosfamide, Vasculitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire veiligheidsdoelstelling van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van CCX168 bij patiënten met AAV en met een achtergrond van behandeling met cyclofosfamide of rituximab.

Het primaire effectiviteitsdoel is het beoordelen van de effectiviteit van CCX168 op basis van de Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) versie 3.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

1. Evaluatie van de effectiviteit van CCX168 in vergelijking met de standaardbehandeling gebaseerd op veranderingen bij parameters van nierziekte activiteit:
 - a. eGFR (MDRD serumcreatinine vergelijking);
 - b. Hematurie (centraal laboratorium microscopische telling van urine-RBC's) en
 - c. Albuminurie (eerste ochtend urine albumine: creatinine ratio);
2. Beoordeling van de veranderingen in de renale inflammatoire activiteit op basis van urine monocyten chemoattractant eiwit-1 (MCP-1): creatinine ratio en serum C-reactief proteïne concentratie CCX168 ten opzichte van de

standaardbehandeling;

3 Beoordeling van de haalbaarheid van het verminderen of elimineren van het gebruik van corticosteroiden bij de behandeling van patiënten met

ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) zonder de noodzaak van

reddingscorticosteroid maatregelen met CCX168 in vergelijking met de

standaardbehandeling;

4 Beoordeling van de gezondheidsgerelateerde veranderinge in de levenskwaliteit

op basis van Short Form-36 versie 2 (SF-36v2) en EuroQoL-5D-5L (EQ-5D-5L) met

CCX168 ten opzichte van de standaardbehandeling;

5 Bepaling van de veranderingen in de Vasculitis Schade Index (VDI) met CCX168

ten opzichte van de standaardbehandeling;

6 Bepaling van de veranderingen in ANCA (anti-PR3 en anti-MPO) met CCX168 ten

opzichte van de standaardbehandeling;

7 Bepaling van de veranderingen in de farmacodynamische markers in plasma en

urine met CCX168 ten opzichte van de standaardbehandeling;

8 Evaluatie van het farmacokinetische profiel van CCX168 bij patiënten met AAV.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ANCA geassocieerde vasculitis is een type vasculitis, waarbij kleine bloedvaten van de nieren worden aangetast door een ontstekingsreactie. Standaard therapie voor deze aandoening bestaat uit cyclofosfamide (IV of oraal) en prednison (oraal). Prednison is een corticosteroid en heeft als gevolg daarvan een aantal bijwerkingen waaronder het risico op infectie. De hypothese van deze studie is dat het gebruik van CCX168 als corticosteroid besparende of vervangende therapie tijdens inductie of remissie van ANCA geassocieerde vasculitis veilig

en effectief is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is bedoeld om de veiligheid en verdraagzaamheid van CCX168 te bestuderen bij mensen met milde tot matige ANCA geassocieerde vasculitis, die behandeld worden met cyclofosfamide. Er zal worden gekeken naar de mogelijkheid om de behandeling te optimaliseren met CCX168 en om de bijwerkingen te reduceren van de standaardtherapie door het gebruik van prednison te reduceren of weg te laten. CCX168 wordt oraal toegediend.

Onderzoeksopzet

De studie zal bestaan uit een 12 weken durende periode waarin CCX168 of placebo wordt geslikt terwijl de reguliere cyclofosfamide behandeling met prednison ook doorgaat, waarna een follow up periode van 12 weken zal volgen. In totaal zullen ongeveer 60 deelnemers verdeeld over 40 sites in 10 landen in Europa meedoen. De screeningsvisite neemt maximaal 14 dagen voor start van de studie plaats, waarna 14 studievizites zullen volgen.

De studie is opgezet in drie stappen:

Stap 1: 12 deelnemers ontvangen 1 van de volgende behandelingen; CCX168 met 1/3 van de reguliere prednison dosis en cyclofosfamide OF placebo met volledige dosis prednison en cyclofosfamide

Stap 2: 12, deelnemers ontvangen 1 van de volgende behandelingen: CCX168 met placebo in plaats van de reguliere prednison dosis en cyclofosfamide OF placebo met volledige dosis prednison en cyclofosfamide

Stap 3: 36 deelnemers; deze stap zal een herhaling zijn van stap 1 of stap 2, afhankelijk van de resultaten van deze twee stappen.

Deelnemers zullen worden gerandomiseerd in een 2:1 ratio (2/3 kans op CCX168 en 1/3 kans op placebo). Twee maal daags een dosis CCX168 of placebo, gedurende 84 dagen. Indien noodzakelijk zal er medische reddingstherapie worden gegeven in de vorm van IV corticosteroïde. Een groep onafhankelijke experts zal gedurende de studie de beschikbare data evalueren en beslissen of de studie door kan gaan, al dan niet in gewijzigde vorm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit twee maal daags 3x10mg CCX168 capsules als een gedeeltelijke of volledige vervanging van corticosteroïde behandeling.

Inschatting van belasting en risico

De studie bestaat uit drie stappen die elk 169 dagen (24 weken) lang duren. Een patient doorloopt 1 van de 3 stappen. De periode dat IP wordt geslikt is 84

dagen waarna een 84 dagen lange follow up periode volgt per stap.

De studie bestaat uit een screeningsperiode met een aantal testen, waarna er 14 studievizites zullen volgen. Voor de screening worden de volgende testen gedaan: lichamelijk onderzoek, ECG, rontgenfoto thorax, bloedafname en urinemonster en BVAS score. Op dag 1 zal medicatie worden uitgedeeld en cyclofosfamide toegediend worden. Ook wordt een VDI gedaan en PK-monster afgenomen.

Voor de vizites na dag 1 geldt dat er volgens protocol medicatie wordt uitgegeven, bloed en urinemonsters worden afgenomen voor het bepalen van veiligheid en werkzaamheid van CCX168. BVAS score wordt bepaald op dag 29, 85, 113 en 169. VDI wordt bepaald op dag 1, 85 en 169. Lichamelijk onderzoek, vitale functies controle en anamneses zullen doorlopend uitgevoerd worden gedurende de studie.

Er zijn in een fase 1 studie 40 gezonde vrijwilligers geweest die het middel hebben geslikt. Hieruit is gebleken dat het middel goed verdragen wordt en er zijn geen SAE*s of terugtrekkingen gemeld. Het meest gemeldde AE was hoofdpijn. Daarnaast zijn diarree, duizeligheid, lage buikpijn, misselijkheid en orofaryngeale pijn gemeld.

De verwachte (mogelijke) bijwerkingen van cyclofosfamide zijn misselijkheid, braken, diarree, blozen, hoofdpijn, irritatie van de mond, maag en blaas, huiduitslag, veranderingen in de haarkwaliteit, vermindering van de bloedtellingen, verminderde vruchtbaarheid en risico op infectie. De verwachte (mogelijke) bijwerkingen van prednison zijn misselijkheid, braken, verhoogd bloedsuiker, gewichtstoename, spier- en botzwakte, veranderingen aan de huid (acne, haargroei, snel blauwe plekken krijgen of striae), stemmingsveranderingen, veranderingen in het zien (staar of glaucoom), verhoogde bloeddruk en risico op infectie.

Het effect van CCX168 op de zwangerschap is momenteel nog onbekend.

Contactpersonen

Publiek

Chemocentryx

850 Maude Avenue
Mountain View, California 9404
US

Wetenschappelijk

Chemocentryx

850 Maude Avenue
Mountain View, California 9404
US

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) Diagnose van Wegener's granulomatose, mycrosopische polyangitis, of beperkte nier-vasculitis, volgens de Chapel-Hill classificatie. (Jenette et al, 1994)
- 2) Mannen en postmenopauzale vrouwen (geen menstruatie gedurende minstens 2 jaar zonder een alternatieve verklaring) of gesteriliseerde vrouwen, minstens 18 jaar, met nieuw gediagnosticeerde (binnen 4 weken voor screening) of een relaps AAV waarbij een behandeling met cyclofosfamide of rituximab vereist is. Indien de vrouw jonger is dan 50 jaar, moet de postmenopauzale status bevestigd worden door een relevante hormonale test. Mannelijke deelnemers met partners in de vruchtbare leeftijd mogen deelnemen aan de studie als zij een minstens 6 maanden voor randomisatie een vasectomie hebben ondergaan of als zij een adequate anticonceptiemethode gebruiken tijdens en minstens drie maanden na het einde van de studie; Adequate anticonceptie wordt gedefinieerd als het resulteert in een foutkans van minder dan 1% per jaar; aanvaardbare methoden omvatten gecombineerde oestrogeen en progestageen (orale, intravaginale, of transdermale), of alleen progestageen hormonale anticonceptie (orale, injecteerbare, of implanteerbare), intra-uteriene apparaat, intra-uteriene hormoonafgevend systeem, bilaterale eileiders occlusie, gevasectomiseerde partner of seksuele onthouding;
- 3) Positieve indirecte immunofluorescentietest (IFT) voor P-ANCA of C-ANCA, of een positieve ELISA test voor anti-proteinase (PR-3) of anti-myeloperoxidase (MPO) tijdens de screening; als

alleen de IFT positief is tijdens de screening en de ELISA test niet, dan moet er documentatie voorhanden zijn in de studiedocumentatie van een positieve ELISA test uit het verleden.

4) Het hebben van minstens 1 *belangrijk* item, of 3 *niet-belangrijke* items, of minstens 2 renale items op de BVAS versie 3 (zie paragraaf 11.3)

5) Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van * 20 per minuut.

6) Bereid en in staat zijn om informed consent te tekenen en zich te houden aan de vereisten van het studieprotocol; en CheomCentrix, Inc. Vertourwelijk Protcol CL002_168 CCX168

7) Door de onderzoeker anderszins gezond bevonden, gebaseerd op medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek (inclusief ECG) en klinische labbepalingen.

Patienten met afwijkende klinische labwaarden die buiten de normaalwaarden (andere dan die genoemd in de exclusiecriteria) vallen en/of met andere abnormale labwaarden die door de onderzoeker als niet-klinisch-significant worden beoordeeld, mogen aan de studie deelnemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) ernstige ziekte veroorzaakt door snel progressieve glomerulonefritis waarbij een niertransplantatie binnen 7 dagen verwacht kan worden, alveolaire bloedingen leidend tot hypoxie graad III of hoger, hemoptysis, snel ontwikkelende mononeuritis multiplex (graad III of hoger, leidend tot ernstige symptomen die dagelijkse zelfverzorging beperken of een hulpmiddel vereisend), of als het centraal zenuwstelsel betrokken is.

2) Enig ander multi-systeem auto-immuunziekte inclusief eosinofiele granulomatose met polyangiitis (Churg Strauss) angiitis, systemische lupus-erythematoses, Henoch-Schonlein purpura, reumatoïde vasculitis, ziekte van Sjogren, anti-glomerulaire basaalmembraan ziekte of cryoglobulinemi.

3) Medische geschiedenis van coagulopathie of een stollingsstoornis

4) cyclofosfamide ontvangen minder dan 12 weken voor screening; als deelnemer azathioprine, mycophenolate mofetil, of methotrexaat gebruikt ten tijde van de screening, moeten deze medicijnen worden gestopt voor de eerste dosis cyclofosfamide op dag 1 wordt toegediend.

5) IV corticosteroiden ontvangen hebben, >3000 mg methylprednisolon equivalent, minder dan 12 weken voor screening OF >500mg methylprednisolon equivalent hebben ontvangen minder dan 4 weken voor screening.

6) op een orale dosering van corticosteroiden zitten of meer dan 10 mg prednisone equivalent ten tijde van de screening.

7) Rituximab of een ander B-cel antilichaam hebben toegediend gekregen minder dan 52 weken voorafgaand aan de screening of 26 weken b-cel reconstitutie heeft ondergaan (vb. CD19 telling $>0.01 \times 10^9$ (tot de macht 9)/L); anti-TNF behandeling hebben ondergaan, abatacept, alemtuzumab, IVIg, bel of plasmeferese minder dan 12 weken voor de screening.

8) Symptomatisch congestief hartfalen waarvoor medicatie voorgeschreven moet worden, klinisch bewezen perifeer oedeem, slecht gecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >160 of diastolische bloeddruk >100), geschiedenis van instabiele angina, myocard infarct of een CVA minder dan 6 maanden voor screening.

9) Geschiedenis of aanwezigheid van enige vorm van kanker minder dan 5 jaar voorafgaand

aan de screening, met uitzondering van verwijderde basaalcelcarcinoom of squameus celcarcinoom op de huid, of cervicaal carcinoom in situ of borst carcinoom in situ die is weggesneden of compleet verwijderd en waar geen sprake is van enig bewijs duidend op een lokale recidief of metastase.

10) Bewijs van tuberculose gebaseerd op een thorax foto genomen tijdens de screening als onderdeel van de BVAS afname.

11) Positief testen op Hepatitis B, Hepatitis C of HIV tijdens screening.

12) een infectie waarvoor antibiotica als behandeling is genoten minder dan 4 weken voor de screening (exclusief profilactische behandeling voor Pneumocystis carinii pneumonia (PCP))

13) Minder dan 4 weken voor de screening een levend vaccin hebben toegediend gekregen.

14) WBC bepaling van minder dan 4000/l of een minder dan 2000/l neutrofielen

15) Een hemoglobine waarde van minder 10 g/dl (of 6.18 mmol/L) tijdens screening

16) Bewezen hepatische aandoening; AST, ALT, Alkaline fosfatase, of bilirubine >2x de boven normaalwaarde.

17) Protrombintijd (PT) of gedeeltelijk thromboplastine tijd (PTT) boven de de normaalwaarde.

18) Klinisch significant afwijkend ECG tijdens screening, vb: QTc groter dan 450 msec

19) Deel hebben genomen aan een klinische studie met een IP minder dan 30 dagen voor screening of minder dan 5 halfwaarde tijden na het innemen van de laatste dosis; en

20) Geschiedenis of aanwezigheid van enige medische aandoening of ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patient een onacceptabel risico laten lopen tijdens deelname aan de studie.

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:	16-04-2013

Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CCX168
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2011-001222-15-NL
CCMO	NL36750.042.11