

# Karakterisering van T-cel activiteit tijdens co-stimulatoire blokkade met belatacept na niertransplantatie.

Gepubliceerd: 23-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het karakteriseren van de functie en het fenotype van diverse soorten T-cellen in het perifere bloed die verantwoordelijk zijn voor afstoting en immuunregulatierejectie, tijdens behandeling met belatacept....

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Immuunstoornissen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41595

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Karakterisering van T-cel activiteit tijdens behandeling met belatacept.

### Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nefropathieën
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

acute afstoting, Niertransplantatie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** Astellas Pharma Europe Ltd., Bristol-Myers Squibb, Bristol-Myers

Squibb; de fabrikant van belatacept en Astellas Pharma Europe Ltd.; fabrikant van Tacrolimus.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Belatacept, Co-stimulatoire blokkade, Niertransplantatie, T-cel activiteit

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie:

- 1) Het vaststellen van het aantal, fenotype en functie van diverse soorten CD4+ en CD8+ T-cellen, alsmede B-cellen.
- 2) Het bestuderen van de interactie tussen deze diverse soorten T-cellen en B-cellen tijdens co-stimulatoire blokkade door belatacept.
- 3) Het meten van belatacept concentraties en die van neutraliserende anti-belatacept antilichamen en het vaststellen van de relatie tussen deze farmacokinetische parameters en de farmacodynamische (immunologische) effecten van belatacept.

Dit zal gebeuren door de volgende bepalingen uit te voeren in de interventiegroep (behandeld met belatacept) en in de controlegroep (behandeld met tacrolimus):

### Doelstelling 1)

- Gemengde lymfocyten reactie (mixed-lymphocyte reaction; MLR) gedurende 16-24 uur tegen anti-donor gestimuleerde perifere bloedcellen gevolgd door

flowcytometrische analyse met bepaling van de celoppervlakteexpressie van CD137 en CD154 op CD4+ en CD8+ T-cellen. T-cellen gestimuleerd met anti-CD3/anti-CD28 zullen dienen als positieve controle.

- Gemengde kweek (co-culture) experimenten van geïsoleerde Tregs met CD154+ CD4+ T-cellen en CD137+ CD8+ T-cellen om de regulatoire/suppressieve activiteit van Tregs te bepalen tegen donor-antigeen gedreven proliferatie en cytokine productie door de CD4+ en CD8+ T-cellen.

- Flowcytometrische en genetische analyse ter karakterisering van de frequentie en de aard van Tregs in het perifere bloed (positiviteit voor Helios en mate van demethylering van het FOXP3 gen).

- Flowcytometrische analyse ter karakterisering van de mate van remming door belatacept van de cytokine productie (interferon-gamma en granzyme-B) door CD28+ en CD28- CD4+ en CD8+ T-cellen na polyclonale activatie.

## Doelstelling 2)

- Flowcytometrie om het aantal en de frequentie van folliculaire T-cellen (Tfh) te bepalen (CXCR5+ CD4+), alsmede CD19+ CD20- CD27+ CD38++ circulerende plasmacellen.

- Gemengde kweek experimenten van Tfh en B-cellen. De T-cel-afhankelijke B-cel ELISPOT assay zal worden gebruikt om de helper functie van Tfh aan B-cellen te analyseren.

- Het meten van donor-specifieke antilichamen (DSA) in patiënten plasma met behulp van Luminex® technologie.

### Doelstelling 3)

- Belatacept serum concentraties en de concentraties van neutraliserende anti-belatacept antistoffen zullen worden gemeten met behulp van ELISA.
- Bepaling van de CD80/CD86 saturatie op perifere bloedcellen met behulp van flowcytometrie.

### Doelstelling 4)

In de extensie fase van deze studie (maand 12 tot en met 24) waarin alle patienten Tacrolimus krijgen zal het beloop van de bovengenoemde parameters worden vervolgd. Lab parameters zullen op maand 18 en 24 bepaald worden.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Deze studie heeft, zoals hierboven aangegeven, als doel een dieper inzicht te verkrijgen in de immunologische processen die zich voordoen bij patienten met een niertransplantaat tijdens behandeling met belatacept en heeft derhalve diverse immunologische primaire eindpunten. Klinische eindpunten, zoals de incidentie en ernst van acute afstoting, nierfunctie en de incidentie van ernstige bijwerkingen zullen worden verzameld als onderdeel van de normale klinische zorg na niertransplantatie. De beschreven immunologische, farmacokinetische en farmacodynamische metingen zullen worden gecorreleerd aan het optreden van deze klinische eindpunten in het kader van een secundaire analyse.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Voor een dieper inzicht in de immunologische processen die optreden na niertransplantatie is een beter begrip van de werking van diverse cellen, zoals effector T-cellen (Teff), regulatoire T-cellen (Tregs), B-cellen en dendritische cellen, essentieel. Deze cellen spelen een sleutelrol in het ontstaan van afstoting en tolerantie na niertransplantatie. Het is tegenwoordig mogelijk om het co-stimulatorische signaal, dat nodig is voor de activatie van Teff, farmacologisch te blokkeren en zodoende acute afstoting te voorkomen. Remming van de interactie tussen de co-stimulatorische moleculen B7 en CD28 op respectievelijk dendritische en T-cellen, remt de activatie van T-cellen en bevordert hun anergie en apoptose.

Belatacept (Nulojix®) is een nieuw immunosuppressief geneesmiddel dat mogelijk de thans on vervulde behoefte vervult aan een immunosuppressieve behandeling met minder renale, cardiovasculaire en metabole toxiciteit. Het is een geneesmiddel dat indirect de signaaltransductie via CD28 blokkeert en is recentelijk goedgekeurd voor de preventie van acute afstoting na niertransplantatie. In een 2-tal onlangs afgeronde fase III onderzoeken bij niertransplantatiepatiënten (de zogenaamde BENEFIT en BENEFIT-EXT studies) werd aangetoond dat belatacept een veilig en effectief immunosuppressivum is dat een vergelijkbare overleving van patiënten en hun niertransplantaten geeft als patiënten die een op ciclosporine A (CsA) gebaseerde behandeling kregen. Het gebruik van belatacept leidde tot een significante verbetering van de nierfunctie, bloeddruk, glucoseregulatie en lipidenprofiel in vergelijking met CsA. Het aantal acute afstotingen lag echter hoger bij patiënten die met belatacept werden behandeld. Deze afstotingen leidden in het algemeen niet tot het verlies van het transplantaat of een belangrijke verslechtering van de nierfunctie. De verhoogde kans op het krijgen van een afstoting lijkt ook acceptabel (17-22% in de belatacept groep tegen 7-14% in de CsA-groep) maar is desondanks reden tot zorg.

De observatie dat een behandeling met belatacept vaker afstoting veroorzaakt dan een op CsA-gebaseerde therapie kan wellicht worden verklaard door een verstoring van de balans tussen regulatoire en effector T-cellen. Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatoire T-cellen (Tregs) dempen de onstekingsactiviteit van het immuunsysteem maar zijn voor hun functie en homeostase afhankelijk van een costimulatorisch signaal. Blokkade van dit costimulatorisch signaal (zoals door belatacept) onderdrukt dus niet alleen de activatie van Teff maar ook waarschijnlijk ook die van Tregs. Mogelijk is dit een dosisafhankelijk verschijnsel en is de mate van remming van Teff en Tregs door belatacept afhankelijk van de concentratie van dit geneesmiddel. Het gebruik van anti-interleukine (IL)-2 antistoffen (onderdeel van de standaard

immunosuppressieve behandeling) kan eveneens een effect hebben op de balans tussen Teff en Treg. Een alternatieve verklaring voor de verhoogde kans op het krijgen van een afstoting tijdens behandeling met belatacept is mogelijk gerelateerd aan de werking van dit geneesmiddel op memory T-cellen (Tmem). Anders dan naïeve T-cellen zijn Tmem voor hun activatie veel minder afhankelijk van het B7-CD28 costimulatoire signaal en zodoende minder gevoelig voor de immunosuppressieve effecten van belatacept. Tot slot zijn CD28-gemedieerde co-stimulatoire signalen van belang voor de interactie tussen T-cellen en B-cellen en daarmee voor de vorming van antistoffen (en antistof-gemedieerde afstoting).

Wij postuleren dat belatacept een verhoogde kans geeft op het ontstaan van afstoting door de balans tussen regulatoire en effector T-cellen te verstoren en de reactiviteit van memory T-cellen relatief te sparen. Daartoe zullen in dit onderzoek de complexe interacties tussen deze cellen worden bestudeerd tijdens de behandeling met belatacept. Een beter begrip van deze immunologische processen zal hopelijk leiden tot het identificeren van patiënten met een verhoogd risico op acute afstoting en tot een meer geïndividualiseerde immunosuppressieve behandeling.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van dit onderzoek is het karakteriseren van de functie en het fenotype van diverse soorten T-cellen in het perifere bloed die verantwoordelijk zijn voor afstoting en immuunregulatierejectie, tijdens behandeling met belatacept. Daarnaast zullen een aantal farmacokinetische onderzoeken worden gedaan die zich met name richten op de belatacept serum concentraties en het ontstaan van neutraliserende anti-belatacept antilichamen.

Het primaire doel van deze studie:

- 1) Het vaststellen van het aantal, fenotype en functie van diverse soorten CD4+ en CD8+ T-cellen, alsmede B-cellen.
- 2) Het bestuderen van de interactie tussen deze diverse soorten T-cellen en B-cellen tijdens co-stimulatoire blokkade door belatacept.
- 3) Het meten van belatacept concentraties en die van neutraliserende anti-belatacept antilichamen en het vaststellen van de relatie tussen deze farmacokinetische parameters en de farmacodynamische (immunologische) effecten van belatacept.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een exploratieve, hypothese-genererende, open-label, actief-gecontroleerde, gerandomiseerd-gecontroleerde klinische studie waarin een totaal van n= 40 patiënten, 1:1 zal worden gerandomiseerd voor een immunosuppressieve behandeling met belatacept (interventiegroep; groep A)

danwel een standaard immunosuppressieve behandeling gebaseerd op tacrolimus (de controle groep; groep B). Het is een investigator-initiated studie die mogelijk wordt gemaakt dankzij een financiële ondersteuning van de fabrikant van het te bestuderen geneesmiddel belatacept.

Patiënten in de belatacept groep (groep A) zullen als volgt worden behandeld:

Belatacept: 10 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus op dag 0, 4, 15, 30, 60 en 90 en belatacept 5 mg/kg intraveneus op maand 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 en 12.

Daarnaast zullen alle patiënten behandeld worden met basiliximab (20 mg intraveneus op dag 0 en 4), mycofenolaatmofetil (MMF; CellCept<sup>®</sup>, in een startdosering van 1000 mg tweemaal daags en strevend naar dal concentraties van 1,5 - 3,0 mg/ L) en prednisolon (50 mg intraveneus op dag 0, 1 en 2, gevolgd door 20 mg eenmaal daags oraal, hetgeen vervolgens zal worden afgebouwd tot 5 mg per dag op maand 3 na transplantatie. Patiënten zullen nadien een lage onderhoudsdosering prednisolon krijgen gedurende het eerste jaar na transplantatie (minimaal 2,5 mg per dag)).

Patiënten in de controlegroep (groep B) ontvangen onze standaard immunosuppressieve behandeling bestaande uit tacrolimus (Prograf<sup>®</sup> in een startdosering van 0,2 mg/kg per dag in twee gelijk-verdeelde doses, strevend naar dalconcentraties (C<sub>0</sub>) van 10 - 15 ng/mL (week 1-2), 8-12 ng/mL (week 3-4), en 5-10 ng/mL, daarna). Alle patiënten zullen bovendien behandeld worden met basiliximab, MMF en prednisolon in dezelfde doseringen als die van patiënten in de belatacept groep (zie hierboven).

In het tweede jaar willen wij onderzoeken of de eventuele veranderingen in het immuunsysteem die zijn ontstaan door de behandeling met belatacept in het eerste jaar na niertransplantatie, blijven bestaan wanneer dit geneesmiddel wordt gestaakt en vervangen door tacrolimus. Om dit te kunnen monitoren wordt er extra bloed afgenomen op de tijdstippen maand 18 en maand 24. Ook wordt er in het tweede jaar extra bloed afgenomen bij verdenking van rejectie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Afhankelijk van de randomisatie zullen patiënten het geneesmiddel belatacept (Nulojix<sup>®</sup>) danwel het geneesmiddel tacrolimus krijgen. Daarnaast krijgen alle patiënten (zowel in de interventie als in de controle groep) mycofenolzuur, prednisolon en basiliximab. De firma Bristol Myers Squibb heeft het geneesmiddel Belatacept gedurende 1 jaar ter beschikking gesteld ( de duur van de studie). Wegens het beeindigen van de looptijd van de studie en het momenteel ontbreken van een vergoeding voor Belatacept in Nederland zullen alle deelnemende patiënten worden omgezet op maand 12 naar een behandeling met eenmaaldaags Tacrolimus.

## **Inschatting van belasting en risico**

Twee klinische fase III studies met belatacept hebben aangetoond dat de incidentie van acute afstoting hoger is in vergelijking met de klassieke, calcineurine-remmer (CNI)-bevattende immunosuppressieve behandelingen (ongeveer 3-10% hoger). Dit nadeel moet worden afgewogen tegen de betere niertransplantaatfunctie en het gunstigere cardio-vasculaire profiel dat werd bereikt door behandeling met belatacept. In het algemeen konden deze afstotingen goed worden behandeld met anti-afstotings therapie.

Een tweede probleem is dat in de twee fase III studies de incidentie van posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD) hoger lag in de met belatacept behandelde patientengroepen. De toename van deze ernstige complicatie werd echter voornamelijk gezien bij patienten die voorafgaand aan de transplantatie seronegatief waren voor EBV. In de huidige studie zullen EBV-seronegatieve patiënten niet deelnemen, conform de bijsluitertekst van belatacept.

Tot slot moeten patienten die met belatacept zullen worden behandeld dit geneesmiddel tijdens een korte dagopname intraveneus krijgen toegediend. Dit is anders dan de routine, op tacrolimus-gebaseerde immunosuppressieve behandeling na niertransplantatie die oraal wordt gegeven. De intraveneuze toediening van belatacept zal in de vroege fase na niertransplantatie gebeuren tijdens de ziekenhuisopname voor de transplantatie zelf. Daarna zal het geneesmiddel worden toegediend tijdens korte dagopnames (ongeveer 3 uur durend) die samen zullen vallen met de geplande bezoeken aan de polikliniek voor routine follow-up na de transplantatie. Afgezien van deze korte opname, het aanbrengen van een infuusnaald en de daarop volgende toediening van het geneesmiddel en de afname van een aantal extra buizen bloed (naast de routinematige bloedafname) voor de immunologische metingen, zullen de patiënten hier overigens geen last van hebben.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230  
Rotterdam 3000 CA  
NL

## Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230  
Rotterdam 3000 CA  
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)

- a) Mannelijke of vrouwelijke ontvangers van een niertransplantaat.
- b) Leeftijd  $\geq 18$  jaar.
- c) Patiënten die een eerste of tweede niertransplantaat krijgen.
- d) Patiënten die een nier ontvangen van een levende donor.
- e) Patiënten die een bloedgroep AB0-compatibele niertransplantatie ondergaan.
- f) Patiënten die een niet-HLA-identieke niertransplantatie ondergaan.
- g) PRA  $< 30\%$ .
- h) De EBV serostatus van patiënten moet bekend en positief zijn.
- i) Patiënten die een niet-HLA DR identiek niertransplantaat ontvangen.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Ontvangers van een derde (of hoger) niertransplantaat.
- b) Ontvangers van een orgaantransplantaat anders dan een nier.
- c) Ontvangers van een niertransplantaat afkomstig van een overleden donor.
- d) Ontvangers onder de leeftijd van 18 jaar.

- e) Gesensibiliseerde niertransplantaat ontvangers (gedefinieerd als een PRA van  $\geq 30\%$ ).
- f) Ontvangers van een HLA-identiek niertransplantaat.
- g) Ontvangers van een bloedgroep AB0-incompatibel niertransplantaat.
- h) Ontvangers met een historisch positieve kruisproef.
- i) Patiënten met een lymfoom in hun voorgeschiedenis.
- j) Patient die seronegatief zijn voor EBV of waar de EBV serostatus niet bekend van is.
- k) Patiënten met tuberculose die niet zijn behandeld voor een (latente) infectie.
- l) Patiënten met een hoog risico op het krijgen van een polyoma virus-geassocieerde nefropathie.
- m) Patienten die een HLA-DR identiek niertransplantaat ontvangen.

## Onderzoekopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 01-10-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 40                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Nulojix                                                |
| Generieke naam: | Belatacept                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Merknaam:       | Prograft                                               |
| Generieke naam: | Tacrolimus                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 23-08-2012                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-05-2013                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 10-07-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 02-10-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## 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  | EUCTR2012-003169-16-NL |
| CCMO     | NL41402.078.12         |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 21-02-2017 |
| Totaal aantal deelnemers: | 41         |