

EEN FASE 3, GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE VOOR HET BEOORDELEN VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN QPI-1002 TER VOORKOMING VAN VERTRAAGDE TRANSPLANTAATFUNCTIE (DELAYED GRAFT FUNCTION) BIJ ONTVANGERS VAN EEN OUDERE DONORNIER VIA DONATIE NA HERSENDOD

Gepubliceerd: 16-09-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

1. Het bepalen van de werkzaamheid van QPI-1002 voor het verlagen van de incidentie en het verminderen van de mate van vertraagde transplantatiefunctie (delayed graft function) in vergelijking met placebo bij ontvangers van een oudere donornier via...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43248

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

QPI-1002 fase 3 DGF (ReGIFT)

Aandoening

- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

"vertraagde nierfunctie na niertransplantatie" en "niet goed werkende nier na transplantatie"

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Quark Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: sponsor;Quark

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: iRNA, niertransplantatie, vertraagde transplantaat functie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het primaire eindpunt van de studie is delayed graft function (DGF),
gedefinieerd als het aantal dialysesessies tot en met Dag 30 van deelnemers die
in de eerste 7 dagen na de transplantatie begonnen met dialyse.
 - a. Het aantal dialysesessies wordt geteld tot en met Dag 30 na de
transplantatie of tot er een dialysevrije periode van 7 dagen optreedt (wat het
eerste voorkomt). Individuele hemodialyse- en peritoneaaldialysesessies worden
apart geteld. Voor deelnemers die doorlopende peritoneale filtratie ondergaan
worden 3 sessies per week geteld. Ook doorlopende hemofiltratie staat voor 3
sessies per week.
 - b. Voor deelnemers zonder DGF (d.w.z. dialyse in de eerste 7 dagen na de
transplantatie) worden 0 dialysesessies genoteerd.
 - c. Deelnemers die op Dag 7 of eerder hun deelname aan de studie beëindigen

worden ongeacht de reden van uitval (bijv. primaire non-functie (PNF), verlies van het transplantaat, overlijden of lost-to-follow up) beschouwd als deelnemers die het primaire eindpunt niet hebben gehaald en krijgen vanaf de dag van uitval het maximale aantal dialysesessie toegekend. De term 'dialysesessie' is gedefinieerd in het protocol. Het maximale aantal dialysesessies is het waargenomen aantal dialysesessies (tot het moment van uitval of verlies) plus 3 dialysesessies per week vanaf dat moment tot Dag 30. Dit komt overeen met de dagelijkse praktijk van 3 dialysesessies per week met in begrip van het daadwerkelijk waargenomen aantal dialysesessies. PNF is voor de werkzaamheidsanalyse gedefinieerd als een doorlopende noodzaak om te dialyseren beginnend in de eerste 7 dagen na de transplantatie tot gedurende ten minste 60 dagen na de transplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten

1. Het aantal deelnemers dat in de eerste 7 dagen na de transplantatie om welke reden dan ook dialyse nodig heeft.
2. Het aantal deelnemers met een daling van serumcreatinine van $\geq 10\%$ op drie opeenvolgende dagen in de eerste 7 dagen na de transplantatie.

Overige secundaire eindpunten:

1. Het aantal deelnemers met DGF, gedefinieerd als de behoefte aan onmiddellijke dialyse in de eerste 7 dagen na de transplantatie, met uitzondering van:

- a. Dialyse uitgevoerd in de eerste 24 uur voor de behandeling van hyperkaliëmie
- 3 - EEN FASE 3, GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE VOOR HE ...

of hypervolemie.

b. Dialyse uitgevoerd in de eerste 7 dagen na de transplantatie om één of meer van de volgende redenen:

- 1) obstructieve uropathie (radiologisch aangetoond);
- 2) Fulminante herhaling van de primaire ziekte (onderliggende oorzaak van ESRD), inclusief focale segmentale glomerulosclerose;
- 3) door biopsie aangetoonde trombotische microangiopathie (trombotische trombocytopenische purpura of hemolytisch-uremisch syndroom);
- 4) hyperacute afstoting of andere antilichaam-gemedieerde acute afstoting;
- 5) technische vasculaire complicaties met betrekking tot het transplantaat: trombose in de nierslagader en/of nierader als gevolg van bloedvatbeschadiging of technische chirurgische complicaties.

2. Het aantal patiënten dat in de eerste 30 dagen dialyse nodig heeft in welke vorm dan ook.

3. Tijd tot de eerst dialyse.

4. Duur van DGF bij deelnemers met DGF.

5. Het aantal deelnemers met serumcreatinine van >3 mg/dl, maar die tot Dag 5 na de transplantatie geen dialyse nodig hadden (traditionele definitie van slow graft function).

6. De creatinine reductieratio op Studiedag 2 (SCRR2)[4] vergeleken met die van Studiedag 1 voor deelnemers zonder DGF op.

7. Verandering van serumcreatinine en eGFR ten opzichte van de baseline (vastgesteld aan de hand van (a) de 4-punts-MDRD-formule [5] en (b) de

cockcroft-gaultformule [6] na correctie per $1,73$ m² lichaamsoppervlak) op Dag
4 - EEN FASE 3, GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE VOOR HE ...
4-05-2025

1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 30, 60, 90 en 180.

8. De mate van verandering van de nierfunctie (helling) uitgedrukt in serumcreatinine en eGFR (berekend met (a) de 4-punts-MDRD-formule en (b) de cockcroft-gaultformule na correctie per $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlak) op Dag 1, 2, 3, 4, 7, 14, 30, 60, 90 en 180.

9. De gemiddelde serumcreatinine en de gemiddelde eGFR (berekend met (a) de 4-punts-MDRD-formule en (b) de cockcroft-gaultformule na correctie per $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlak) op Dag 1, 2, 3, 4, 7, 14, 60, 90 en 180.

10. Het aantal patiënten met eGFR van $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (berekend met (a) de 4-punts-MDRD-formule en (b) de cockcroft-gaultformule na correctie per $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlak) op Dag 90 en Dag 180 (6 maanden).

11. Totale urineproductie (volume) tijdens de eerste 24 uur en op Dag 3 na de transplantatie.

12. Duur van ziekenhuisopname in verband met de transplantatieoperatie (aantal dagen).

13. Aantal ziekenhuis heropnames en het totale aantal dagen in het ziekenhuis tot en met Dag 90 en tot en met Dag 180.

14. Kidney Disease Quality of Life * Short Form (KDQOL-SF*).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Only available in English version of the protocol.

Doel van het onderzoek

1. Het bepalen van de werkzaamheid van QPI-1002 voor het verlagen van de incidentie en het verminderen van de mate van vertraagde transplantaatfunctie (delayed graft function) in vergelijking met placebo bij ontvangers van een oudere donornier via donatie na hersendood (DBD: donation after brain death).
2. Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van QPI-1002 in vergelijking met placebo toegediend bij ontvangers van een DBD-donornier.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, multicentrisch onderzoek ingedeeld naar donorleeftijd (45-59 jaar vs *60 jaar) en regio, voor het beoordelen van de verlaging van de incidentie en de ernst van vertraagde transplantaatfunctie (delayed graft function DGF) van niertransplantaten van DBD-donoren die ten minste 45 jaar oud waren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het protocol van deze studie voorziet in een behandeling met een enkelvoudige dosis. Deelnemers die voldoen aan alle geschiktheidscriteria wordt binnen 48 uur voorafgaand aan de transplantatieoperatie gerandomiseerd in de verhouding 1:1 of zij een geblindeerde, enkelvoudige infusie van QPI-1002 (10 mg/kg) of placebo krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Only available in English version of the Investigators Brochure.

Contactpersonen

Publiek

Quark Pharmaceuticals, Inc

Dumbarton Circle 6501
Fremont, California 94555
US

Wetenschappelijk

Quark Pharmaceuticals, Inc

Dumbarton Circle 6501
Fremont, California 94555
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. Beschikt over het vermogen de verplichtingen van deze studie te begrijpen, is in staat geïnformeerde toestemming te verlenen (inclusief toestemming voor het gebruik en de bekendmaking van onderzoeksgelateerde gezondheidsgegevens) en is bereid en in staat te voldoen aan de eisen die het studieprotocol stelt (inclusief de vereiste studiebezoeken).
2. Man of vrouw van ten minste 18 jaar oud.
3. Heeft dialyseafhankelijk nierfalen sinds ten minste 2 maanden voorafgaand aan de transplantatie.
4. Wordt ontvanger van een transplantaat van een overleden donor (die voldoet aan de criteria van hersendood) *45 jaar.
5. Op basis van de donorleeftijd moet worden voldaan aan de hieronder genoemde eisen met betrekking tot het DGF-risico (vastgesteld met behulp van het Irish DGF risk assessment nomogram) en de koude-ischemietijd (CIT):
 - a. donor leeftijd van 45 tot 59 jaar: geschatte DGF-risico * 20% en geschatte CIT * 10 uur;
 - b. donor leeftijd * 60 jaar: geen minimumwaarde voor het geschatte DGF-risico noch voor de geschatte CIT.
6. In staat zijn mee te werken met de verplichte inductietherapie met antilichamen op basis van polyklonale antithymocytenoglobuline van konijnen, dan wel monoklonale antilichamen tegen anti-CD25 (anti-IL2R), afhankelijk van de plaatselijk geldende zorgstandaard.
7. Een vrouwelijke deelnemer is geschikt voor deelname aan de studie als zij:
 - a. niet zwanger is en geen borstvoeding geeft;
 - b. niet vruchtbaar is (d.w.z. dat zij post-menopauzaal is, gedefinieerd als amenorroïsch gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de screening, of dat ze bilaterale tubaligatie heeft ondergaan ten minste 6 maanden voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel of dat ze een bilaterale oöforectomie of een volledige hysterectomie heeft ondergaan).
 - c. indien zij vruchtbaar is, een negatieve zwangerschapstest op basis van bloedserum of urine heeft binnen 48 uur voorafgaand aan de transplantatieoperatie en gebruik maakt van

een effectieve anticonceptiemethode (volgens de specifieke richtlijnen van het medisch centrum of het gelijktijdig gebruik van 2 methoden voor geboortecontrole, de meest afdoende maatregel geldt) tot en met het studiebezoek op Dag 180.

8. Mannelijke deelnemers met vrouwelijke vruchtbare partners dienen in te stemmen met het gebruik van een effectieve anticonceptiemethode (volgens de specifieke richtlijnen van het medisch centrum of het gelijktijdige gebruik van 2 methoden voor geboortecontrole, de meest afdoende maatregel geldt) tot en met het studiebezoek op Dag 180.

9. Moet een recente kankerscreening hebben gehad volgens de specifieke richtlijnen van het medische centrum. Bovendien moet de medische voorgeschiedenis negatief zijn voor maligniteiten gecontroleerd door middel van biopsie binnen 5 jaar voorafgaand aan de randomisatie, met uitzondering van adequaat behandeld basocellulair carcinoom of plaveiselcelcarcinoom in situ dan wel cervixcarcinoom in situ.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ontvanger van een levende donornier of een nier van een donatie na hartdood (DCD: donation after cardiac death).
2. Ontvanger van een donornier gepreserveerd door middel van normothermische machinale perfusie.
3. Ingepland voor een multiorgaantransplantatie.
4. Een geplande niertransplantatie waarbij twee nieren en bloc worden getransplanteerd (dubbele niertransplantatie).
5. Een geplande transplantatie van twee nieren (van dezelfde donor) waarbij de nieren niet en bloc worden getransplanteerd.
6. Verlies van een eerder getransplanteerde nier als gevolg van transplantaattrombose.
7. Ingepland voor transplantatie van een nier afkomstig van een donor waarvan bekend is dat hij/zij vlak voor het oogsten van het donororgaan een experimentele behandeling voor orgaanbeschadiging als gevolg van ischemie/reperfusie heeft ondergaan onder een andere IND/CTA.
8. Ingepland voor het ontvangen van een ABO-incompatibele donornier.
9. Heeft een positieve kruisproef voor T- of B-cellen volgens de anti-globulin lymphocytotoxicity-methode van het NIH of de CDC-kruisproefmethode, indien uitgevoerd.
10. Heeft een positieve kruisproef voor T- of B-cellen EN voor donorspecifieke anti-HLA-antilichamen (DSA) aangetoond door middel van flowcytometrie, Luminex®-onderzoek naar antigeenspecifieke anti-HLA-antilichamen of een soortgelijke methode, indien uitgevoerd.
11. Heeft voorafgaand aan de transplantatie een desensitisatie ondergaan voor het verwijderen van donorspecifieke anti-HLA-antilichamen.
12. Heeft deelgenomen aan een onderzoeksstudie in de afgelopen 30 dagen of is behandeld met een onderzoeksmiddel in een periode van 5 maal de halfwaardetijd van het toegediende studiegeneesmiddel, de langste periode geldt.
13. Heeft een gekende allergie voor, of heeft deelgenomen aan een eerdere studie met siRNA.
14. Is in het verleden besmet met HBV (let op: deelnemers met een serologisch profiel dat duidt op klaring, of eerdere antivirale behandeling voor een eerdere HBV-infectie, kunnen in

de studie worden opgenomen met toestemming van de medical monitor).

15. Is in het verleden besmet met hiv.

16. Ontvanger van een hiv-positieve donornier.

17. Is HCV-positief (aantoonbaar HCV-RNA) (let op: deelnemers ten minste 24 weken na voltooiing van een behandeling met een goedgekeurd antiviraal middel en die vrij blijven van HCV, vastgesteld door HCV-RNA-onderzoek, mogen in de studie worden opgenomen.

Deelnemers die na behandeling met een niet goedgekeurd geneesmiddel vrij zijn van HCV moeten worden goedgekeurd door de medical monitor).

18. Heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een medische afwijking of ziekte, of een psychiatrische aandoening die naar beoordeling van de onderzoeker de patiënt bij deelname aan de studie zou blootstellen aan een onacceptabel risico.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2015-003078-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02610296
CCMO	NL57884.000.16