

Gerandomiseerd open-label onderzoek van 12 maanden met meerdere doseringen naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek/-dynamiek en werkzaamheid van het anti-CD40 monoklonale antilichaam CFZ533 in combinatie met mycophenolaat mofetil en corticosteroiden, met en zonder tacrolimus, in de novo niertransplantatiepatiënten

Gepubliceerd: 25-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair: Deel 1: PK, PD en Veiligheid Om de veiligheid, verdraagbaarheid en de farmacokinetiek van meerdere IV en SC doses van CFZ533 te beoordelen in combinatie met MMF, CS en Tac (standaard behandeling) in de novo niertransplantatie patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45886

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCFZ533X2201

Aandoening

- Overige aandoening
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

niertransplantatie

Aandoening

niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (de sponsor/verrichter van het onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-CD40, niertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Behandelde biopsie bewezen acute afstoting (tBPAR), transplantaat verlies, dood, geschatte GFR
- * Nierfunctie
- * Adverse en Serious Adverse Events
- * Infecties
- * Cytokinen
- * Donor specifieke antilichamen
- * NODAT
- * EBV, CMV en BK-virus en tuberculose controle
- * Virale serologie

- * Immunogeniciteit
- * ECG
- * Vitale functies
- * Klinische labresultaten

Secundaire uitkomstmaten

- * Farmacokinetiek
- * Vrij CFZ533 in plasma
- * Tac dalspiegels
- * MPA dalspiegels
- * Farmacodynamiek
- * Perifeer bloed CD40 receptor bezetting (vrij CD40, totaal CD40 op B-cellen)
- * Immuunfenotypering
- * Oplosbare CD40 en oplosbare CD154 in plasma
- * Graft survival
- * Patiënt overleving
- * Lymfeklier / weefselbiopsie
- * Nier biomarkers
- * Farmacogenetica
- * farmacogenomie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Doel van deze adaptieve, tweedelige studie is de potentie van CFZ533 te onderzoeken om calcineurineremmers te vervangen (CNI), bij gelijkblijvend

percentage afstotingen en een betere nierfunctie in een de novo niertransplantatie populatie die een allograft ontvangt van standaard criteria donoren.

Deel 1 van dit onderzoek zal zich richten op het profileren van de farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) bij meervoudige doses en de tolerantie voor zowel IV en SC CFZ533 toediening als standaard-of-care, de CNI-gebaseerde immunosuppressie. Nederland neemt hier niet aan deel.

Deel 2 zal de veiligheid en werkzaamheid van CFZ533 evalueren bij afwezigheid van CNI in combinatie met MMF en basiliximab inductie therapie gedurende 12 maanden. Over het algemeen zullen de resultaten van dit onderzoek worden gebruikt om de dosis van een CFZ533 regime te selecteren voor onderzoek in de volgende fasen van klinische ontwikkeling.

Doel van het onderzoek

Primair:

Deel 1: PK, PD en Veiligheid

Om de veiligheid, verdraagbaarheid en de farmacokinetiek van meerdere IV en SC doses van CFZ533 te beoordelen in combinatie met MMF, CS en Tac (standaard behandeling) in de novo niertransplantatie patiënten gedurende de behandeling en follow-up periode.

Deel 2: CNI-vrij Proof-of-Concept

Het beoordelen van de potentie van CFZ533 om het primaire immuunsuppressivum te zijn in een CNI-vrij regime met MMF in de novo niertransplantatie patiënten op basis van tBPAR op maand 3 na transplantatie.

Secundair:

Deel 1: PK, PD en Veiligheid

De hoeveelheid en duur van CD40 bezetting in perifere bloed kwantificeren (vrij CD40 en totaal CD40 op B-cellen).

Het kwantificeren van de verandering van de uitgangswaarde en het herstel van het totaal oplosbare CD40 en het totaal oplosbare CD154 in perifere bloed.

Het evalueren van de immunogeniciteit van CFZ533 via de kwantitatieve analyse van anti-CFZ533 antilichamen.

Deel 2: CNI-vrij Proof-of-Concept

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van CFZ533 chronisch toegediend in combinatie met MMF en CS gedurende 3 maanden t.o.v. de standaard behandeling.

Het beoordelen van de farmacokinetiek van meervoudige doses van IV CFZ533 tijdens de 12 maanden durende behandelingsperiode.

Het kwantificeren van de omvang en duur CD40 bezetting in perifere bloed (vrij CD40 en totaal CD40 op B-cellen) gedurende de behandelingsperiode na meerdere IV doses van CFZ533.

Het vergelijken van de nierfunctie tussen de CFZ533 arm en de controle arm 3 maanden na de transplantatie d.m.v:
Geschatte GFR via de MDRD
Het deel van de patiënten met een eGFR <60 ml / min / 1,73m²
Het deel van de patiënten met een negatieve eGFR helling
Het evalueren van de immunogeniciteit van meervoudige IV doses van CFZ533 via de kwantitatieve analyse van anti-CFZ533 antilichamen.
Het kwantificeren van de verandering van de uitgangswaarde en het herstel van het totaal oplosbare CD40 in perifeer bloed tijdens de behandelingsperiode na meervoudige IV doses van CFZ533

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, twee-delig, 6 of 12 maanden, sequentiële, adaptieve, gecontroleerde, open-label, multicenter, klinische proof-of-concept studie naar de evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van CFZ533 + MMF + CS, met standaard behandeling met tacrolimus (Part 1) of geen tacrolimus (deel 2), voor de profylaxe van orgaanafstoting bij volwassen de novo niertransplantatie patiënten in vergelijking met de standaard zorg.

Deel 1 (PK, PD en Veiligheid):

Arm 1, in totaal 6 patiënten ontvangen IV inductie (dag 1) en SC toediening op dag 15, 29, 43 en 71 van 3 mg / kg CFZ533 met standaard dosering tacrolimus (volbloed dalconcentratie 4-11 ng / ml), MMF en CS.

Nadat Arm 1 is gevuld, als de tussentijdse beoordeling van PK / PD gegevens de voorspelde blootstelling verdraagzaamheid bevestigen, zal de inclusie voor deel 2 worden gestart.

Alle patiënten die deelnamen in deel 1 zullen de SoC blijven houden tot Maand 6 (EOS).

Wanneer de tBPAR in deel 1 meer dan 20% bedraagt (met hoge waarschijnlijkheid (> 90%)) op elk tijdstip binnen drie maanden na de transplantatie, zal de behandelingsarm worden gestaakt en daarmee de studie beëindigd.

Deel 2 (CNI-vrije PoC):

Na en 2:1 randomisatie, zullen 45 patiënten parallel deelnemen in de armen 2A en 2B. Arm 2A zal meerdere intraveneuze CFZ533 10 mg / kg doses ontvangen met basiliximab inductie, MMF en CS;

Arm 2B (controle arm) zal standaard behandeling met tacrolimus ontvangen (volbloed dalconcentratie 4-11 ng / mL) met basiliximab inductie, MMF en CS.

Primaire eindpunten en PoC bepaling zal plaatsvinden via tussentijdse analyse na het Maand 3 bezoek.

De stopregel zoals beschreven voor deel 1 is ook van kracht in deel 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1 Arm 1, n = 6: CFZ533 3,0 mg / kg SC (5 doses, de eerste dosis is IV, SC op Dag 15, 29, 43 en 71) + tacrolimus (4-11 ng / ml) + MMF 1,0 g tweemaal daags + CS Deel 2 Arm 2A, n = 30: Basiliximab 20 mg (dagen 0, 4) + CFZ533 10 mg / kg IV (17 doses) + MMF 1,0 g tweemaal daags + CS Arm 2B Controle / standaard van zorg, n = 15: Basiliximab 20 mg (dagen 0, 4) + Tacrolimus (4-11 ng / ml) + MMF 1,0 g tweemaal daags + CS

Inschatting van belasting en risico

Studieduur: 1 jaar, 23 bezoeken à 2 uur
Bloeddruk, pols, lichaamstemperatuur 16x
Meten gewicht 15x en lengte 1x
Lichamelijk onderzoek 4x
Bloed en urine onderzoek op elke visite (behalve Dag 10)
Zwangerschapstest elk half jaar
Nierbiopsie indien medisch vereist
ECG elk half jaar
TBC test

Optioneel onderzoek: farmacogenetisch onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- Schriftelijke toestemming moet worden verkregen voordat een beoordeling wordt uitgevoerd.
- Ontvangers van een niertransplantatie uit een heartbeating overleden, levend ongerelateerde of niet HLA identieke levende gerelateerde donor.
- Ontvangers van een nier met een koude ischemie tijd (CIT) <30 uur.;Zie protocol voor meer informatie en andere inclusie criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ontvangers van een orgaan van een non-heartbeating donor.
- ABO-incompatibele of complement afhankelijke lymphocytotoxic (CDC) crossmatch positieve transplantatie.
- Patiënten die een tweede nier getransplanteerd krijgen, tenzij de eerste getransplanteerde nier werd verloren als gevolg van chirurgische complicaties.
- Patiënten met een hoog immunologisch risico op afstoting
- Patiënten met een risico op tuberculose (TB)
- Patiënten met ernstige systemische infecties (huidige of binnen twee weken voorafgaand aan de randomisatie.
- Alle aanvullende contra-indicaties voor het gebruik van tacrolimus of mycofenolaat mofetil volgens het product label). ;Zie protocol voor meer informatie en andere uitsluitingscriteria.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-08-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CFZ533
Generieke naam:	CFZ533

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2017
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	EUCTR2015-000925-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02217410
CCMO	NL54586.078.15