

Een fase 2a, open-label, Proof of Mechanism studie ter bepaling van het effect van ACH-0144471 op C3-spiegels bij patiënten met lage C3-spiegels vanwege C3-glomerulopathie (C3G) of immuuncomplex membranoproliferatieve glomerulonefritis (IC-MPGN)

Gepubliceerd: 09-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het Primaire doel van de studie is bepalen of de toediening van ACH 0144471 de C3-spiegels kan verhogen bij patiënten met lage C3-spiegels vanwege C3G of IC-MPGN. De secundaire doelen van de studie zijn:* Evalueren van de veiligheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46833

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N/A

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

C3 glomerulopathieën, nierziekte, ziekte van het complement systeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Achillion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Achillion Pharmaceuticals;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C3-glomerulopathie, immuuncomplex membranoproliferatieve glomerulonefritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verhoging van C3-spiegels ten opzichte van baseline

Secundaire uitkomstmaten

- * Het ontstaan van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en stopzetting vanwege bijwerkingen
- * Tijd (in dagen) tot het bereiken van C3-piekspiegels vanaf de eerste doseringsdag
- * De farmacokinetische (PK) profielen van ACH 0144471 na toediening van meerdere orale doses, en in het kader van de dosisafbouw
- * Veranderingen van biomarkers van de alternatieve route van het complimentsysteem (AP) ten opzichte van de baseline
- * De relatie tussen ACH 0144471 farmacokinetiek en veranderingen van C3-spiegels, en remming van de alternatieve route (PK/PD)

Exploratieve eindpunten:

- * Ervaring van patiënten van hun ziekte (C3G of IC-MPGN), de gevolgen ervan en

de behandeling ervan op het alledaagse leven, van de eerste symptomen tot aan de definitieve diagnose en daarna

* Verwachtingen van patiënten over ACH 0144471 bij de behandeling van hun ziekte

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Only available in English version of the protocol.

Doel van het onderzoek

Het Primaire doel van de studie is bepalen of de toediening van ACH 0144471 de C3-spiegels kan verhogen bij patiënten met lage C3-spiegels vanwege C3G of IC-MPGN.

De secundaire doelen van de studie zijn:

- * Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van ACH 0144471 bij patiënten met C3G of IC-MPGN
- * Evalueren van het farmacokinetisch (PK) profiel van ACH 0144471 bij patiënten met C3G of IC-MPGN
- * Evalueren van het effect van ACH 0144471 op biomarkers van de alternatieve route van het complementsysteem (AP) bij patiënten met C3G of IC-MPGN
- * Onderzoeken van de relatie tussen blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel en veranderingen van C3-spiegels en andere biomarkers van de alternatieve route van het complementsysteem.

De exploratieve doelen van de studie zijn:

- * Onderzoeken van de ervaring van patiënten van hun ziekte (C3G of IC-MPGN), de gevolgen ervan en de behandeling ervan op het alledaagse leven, van de eerste symptomen tot aan de definitieve diagnose en daarna
- * Onderzoeken van verwachtingen van patiënten over ACH 0144471 bij de behandeling van hun ziekte

Onderzoeksopzet

Aan dit open-label onderzoek zullen 10 patiënten (in de leeftijd van 16 t/m 65 jaar) met door biopsie bevestigde C3G of idiopathische IC-MPGN en een lage C3-spiegel kunnen deelnemen. Het onderzoek evalueert het vermogen van ACH 0144471 om C3-spiegels te verhogen door remming van factor D (fD). Patiënten

die deelnemen, worden ingedeeld in twee groepen. Groep 1 dient als een sentinelgroep bestaande uit twee patiënten die ACH 0144471 krijgen aan een dosis van 100 mg driemaal daags (TID) gedurende 14 dagen gevolgd door een afbouw (taper) gedurende 7 dagen. Groep 2 start na bevestiging dat de dosering in Groep 1 goed werd verdragen (gebaseerd op de veiligheidsgegevens van Groep 1 tot ten minste dag 28), en kan maximaal 8 patiënten omvatten. Zoals beschreven in paragraaf 3.2.2 wordt de dosis voor Groep 2 gekozen op basis van de beschikbare veiligheids-, PK- en PD-gegevens van Groep 1, maar deze zal 200 mg TID niet overschrijden. De 100 mg TID dosis voor Groep 1 werd gekozen op basis van de veiligheids-, PK- en farmacodynamische (PD) gegevens uit de fase 1 onderzoeken met enkelvoudige oplopende (SAD) en meervoudige oplopende dosis (MAD) (ACH471-001 en ACH471-002), waaruit bleek dat soortgelijke doseringen bij gezonde vrijwilligers goed werden verdragen en de alternatieve route van het complement kunnen remmen. Daarnaast ondersteunt het relatieve biobeschikbaarheidsonderzoek (ACH471 006) de overgang van de met vloeistof gevulde capsule (LFC) doseringsvorm die bij de SAD- en MAD-onderzoeken werden gebruikt, naar de tablet doseringsvorm die in dit onderzoek wordt gebruikt. Alle patiënten zullen een werkzaam geneesmiddel krijgen.

De patiënten krijgen het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 14 dagen (behandelingsperiode), gevolgd door een afbouw (taper) gedurende de daaropvolgende 7 dagen (afbouwperiode) om de mogelijke bijwerkingen van een snelle stijging van de complementactiviteit na stopzetting van het geneesmiddel tot een minimum te beperken. De patiënten bezoeken de kliniek dagelijks tijdens de eerste 3 dagen van de afbouwperiode, en worden dan gevolgd gedurende 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (vervolgperiode). Vervolgbezoeken op lange termijn om longitudinale observatiegegevens te verzamelen, zijn beschikbaar, maar niet vereist. Tijdens de vervolgperiode op lange termijn worden patiënten verzocht ca. elke 45 dagen gedurende maximaal 1 jaar naar de polikliniek te komen.

Als een patiënt een C3-spiegel heeft die, bij 2 opeenvolgende evaluaties, hoger is dan 125% van de bovenste normaalwaarde (ULN), of groter is dan 3x de startwaarde en groter is dan of gelijk is aan de onderste normaalwaarde (LLN), wordt de afbouwperiode gestart vóór voltooiing van de 14 doseringsdagen, omdat het bewijs van de werkwijze voor die patiënt dan al is vastgesteld. Bovendien kunnen vroege afbouw en mogelijke voorkoming van suprafysiologische C3-spiegels het theoretisch risico op acute neerslag van C3 in de glomerulus na stopzetting van het geneesmiddel beperken.

Veiligheids-, PK- en PD-gegevens worden verkregen op meerdere tijdstippen tijdens de behandelings-, afbouw- en vervolgperiode. Het primaire eindpunt van het onderzoek zijn veranderingen van C3-spiegels. Tot de aanvullende eindpunten behoren het ontstaan van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en stopzetting vanwege bijwerkingen. Klinische kenmerken van nierziekte zullen worden gemonitord (bijv. creatinine, proteïnurie en bloeddruk), maar zullen naar verwachting in dit kortdurend, niet-therapeutische onderzoek niet worden verbeterd. Tot aanvullende secundaire en exploratieve eindpunten behoren functionele analyses van complementactiviteit en meting van geselecteerde complementcomponenten in het bloed en de urine, zoals beschreven in

paragraaf 6.15. Ten slotte wordt een PK/PD-analyse uitgevoerd om de relatie tussen blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel en veranderingen van C3-spiegels en/of andere secundaire eindpunten te onderzoeken.

Concomitante medicatie zal geval per geval worden overwogen, en beslissingen zullen worden genomen na overleg tussen hoofdonderzoeker en sponsor, gebaseerd op kennis van ACH 0144471 en op risico's van wisselwerkingen tussen geneesmiddelen alsmede mogelijke belemmeringen voor de interpretatie van het onderzoek.

Gebaseerd op gegevens van Groep 1 en 2, kunnen aanvullende patiënten worden toegevoegd om aanvullende doseringen of schema's (niet meer dan 200 mg TID gedurende twee weken, gevolgd door een afbouw gedurende 7 dagen) of aanvullende C3G- of IC-MPGN-patiënten te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Behandelingsperiode: 100 mg TID gedurende 14 dagen (dag 1 > 14)
Afbouwperiode: 100 mg tweemaal daags (BID) gedurende 3 dagen (dag 15, 16 en 17) 50 mg BID gedurende 2 dagen (dag 18 en 19) 50 mg eenmaal daags (QD) gedurende 2 dagen (dag 20 en 21) Groep 2: Het doserings- en afbouwschema wordt bepaald op basis van de gegevens van Groep 1, met een maximale mogelijke dosis van 200 mg TID gevolgd door een afbouwfase van 7 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Only available in English version of the protocol.

Contactpersonen

Publiek

Achillion Pharmaceuticals

George Street 300
New Haven CT 06511
US

Wetenschappelijk

Achillion Pharmaceuticals

George Street 300
New Haven CT 06511
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)

Elke patiënt moet aan alle volgende criteria voldoen om voor dit onderzoek te kunnen worden ingeschreven:

1. Moet een leeftijd hebben tussen 16 en 65 jaar, inclusief
2. Moet gedurende tenminste 3 maanden een klinische diagnose hebben van C3G (C3-glomerulonefritis [C3GN] of dense deposit disease [DDD], de 2 typen C3G) of idiopathische immuuncomplex membranoproliferatieve glomerulonefritis (IC-MPGN) , waarbij de diagnose bevestigd wordt door de centrale patholoog van de studie bij bestuderen van een nierbiopsie.
3. C3 moet <50% van de ondergrens van de normaalwaarde (LLN) zijn
4. C4 moet >90% van de LLN zijn
5. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met onthouding of twee effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken zoals beschreven in paragraaf 5.5.5 vanaf de screening tot 3 maanden na de laatste dosis ACH 0144471. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden zoals beschreven in paragraaf 5.5.5. hoeven geen anticonceptiemiddel te gebruiken.
6. Mannelijke patiënten moeten instemmen met onthouding of twee effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken zoals beschreven in paragraaf 5.5.5 gedurende de gehele doseringsperiode en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis ACH 0144471. Mannen die chirurgisch steriel zijn, hoeven geen aanvullende anticonceptie te gebruiken. Mannen moeten instemmen om geen sperma te doneren gedurende de gehele doseringsperiode en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis ACH 0144471.
7. Moeten een schriftelijke geïnformeerde toestemming kunnen geven, moeten in staat en bereid zijn zich te houden aan de eisen en beperkingen genoemd in het toestemmingsformulier en met het bezoekschema, behandelplan, laboratoriumonderzoeken, farmacokinetisch afnameschema en andere onderzoeksprocedures en moeten bereid en in staat zijn alle onderzoeksbezoeken af te leggen
8. Moeten een geactualiseerde vaccinatiestatus hebben, of moeten bereid zijn de vaccinatiestatus te actualiseren, gebaseerd op lokale richtlijnen

9. Moeten bereid zijn zich te houden aan onderzoeksspecifieke vaccinatie-eisen voor *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, en *Neisseria meningitidis* strains A, C, W en Y
10. Moeten bereid zijn, op alle tijden tijdens de duur van de onderzoeksdeelname, over transport en telefonische toegang te beschikken, en moeten zich binnen één uur afstand van een medisch noodcentrum bevinden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, worden van het onderzoek uitgesloten:

1. Voorgeschiedenis van een belangrijke orgaantransplantatie (bijv. hart, long, nier, lever) of hematopoëtische stamcel-/beenmergtransplantatie. Personen die niervervangende therapie krijgen zijn ook uitgesloten
2. Als er sprake is van klinisch relevante comorbiditeiten waardoor de patiënt niet in aanmerking komt voor het onderzoek (bijvoorbeeld een comorbiditeit die waarschijnlijk zal leiden tot verslechtering van de toestand van de patiënt, die negatieve gevolgen kan hebben voor de veiligheid van de patiënt tijdens het onderzoek of zorgen voor verwarrende resultaten van het onderzoek), naar mening van de hoofdonderzoeker
3. Een bekende diagnose van monoclonal gammopathy of unclear significance (MGUS), infecties, maligniteit, auto-immuunziekten of andere aandoeningen waaraan C3-glomerulopathie of IC-MPGN secundair kan zijn
4. Patiënten met andere nierziekten die de interpretatie van het onderzoek zouden belemmeren
5. Aanwezigheid of bewijs van hepatobiliaire cholestase
6. Aanwezigheid van syndroom van Gilbert en/of patiënten met een anamnese die het syndroom van Gilbert suggereren
7. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
8. Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) <45 ml/min/1,73 m² tijdens de screening of op enig tijdstip gedurende de voorafgaande vier weken
9. Anamnese van febriele ziekte, een lichaamstemperatuur >38 °C of ander bewijs van een klinisch significante actieve infectie, in de 14 dagen vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
10. Patiënten met bewezen infectie met humaan immunodeficiëntievirus, hepatitis B of hepatitis C (positieve serologie voor HIV-1 antistof, positief hepatitis B oppervlakteantigen, of positieve anti-HCV antistof tijdens de screening of in de anamnese)
11. Voorgeschiedenis van infectie met meningokokken of contact met een familielid in de eerste lijn of met iemand in het huishouden met een geschiedenis van infectie met meningokokken
12. Contra-indicatie voor een of meer van vereiste vaccinaties

13. Anamnese van overgevoelighedsreacties voor normaal gebruikte antibacteriële middelen, waaronder bètalactamasen, penicilline, aminopenicillinen, fluoroquinolonen, cefalosporinen en carbapenemasen, die volgens de onderzoeker of een goed gekwalificeerde expert voor immunologische of infectieziekten het moeilijk zou maken om een goede empirische antibioticabehandeling te geven of een actieve infectie te behandelen
14. Deelname aan een klinisch onderzoek waarbij een onderzoeksgeneesmiddel werd toegediend binnen 30 dagen, of binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, welke het langste is, vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
15. Toediening van eculizumab in enige dosis of interval tijdens de 75 dagen vóór de dosering
16. Gebruik van tacrolimus of cyclosporine gedurende de 2 weken voor de eerste dosis ACH 0144471
17. 12-afleidingen elektrocardiogram met een QTcF >500 msec of bevindingen die volgens de hoofdonderzoeker zou kunnen leiden tot onnodig risico voor de patiënt
18. Een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden tijdens de screening:
 - * Alaninetransaminase > ULN
 - * Aspartaataminotransferase > ULN
 - * Alkalinefosfatase > ULN
 - * Absoluut aantal neutrofielen <1.000/*l
 - * Totale bilirubine >1,5× ULN
 - * Indirecte bilirubine > ULN
 - * Elke afwijkende laboratoriumwaarde waardoor de patiënt volgens de hoofdonderzoeker niet in aanmerking zou komen voor het onderzoek of zou kunnen leiden tot een onnodig risico voor de patiënt
19. Donatie van bloed of bloedproducten van meer dan 500 ml in de 60 dagen vóór de eerste dosis van het huidige onderzoek
20. Ontvangst van bloed of bloedproducten in de 30 dagen vóór de screening
21. Klinisch significante anamnese van allergie voor geneesmiddelen zoals bepaald door de onderzoeker
22. Om een of andere reden niet bereid of niet in staat zijn zich te houden aan het onderzoeksprotocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 04-09-2018
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ACH-0144471
Generieke naam: none

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2016-003525-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03124368
CCMO	NL63197.091.17