

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van avacopan (CCX168) bij patiënten met C3-glomerulopathie

Gepubliceerd: 16-10-2017 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

De primaire doelstelling is het beoordelen van de werkzaamheid van avacopan vergeleken met placebo op basis van histologische veranderingen in nierbiopten die voor en tijdens de behandeling zijn genomen. De secundaire doelstellingen van dit onderzoek...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48649

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCX168C3G

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

C3-glomerulopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chemocentryx

Overige ondersteuning: ChemoCentryx Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: avacopan, C3G, C3-glomerulopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is gebaseerd op de procentuele verandering in de histologische index voor de ziekteactiviteit van C3G ten opzichte van de nulmeting.

Secundaire uitkomstmaten

Andere werkzaamheidseindpunten zijn:

1. Het gedeelte van de patiënten die een histologische respons vertonen, gedefinieerd als een afname (verbetering) in de histologische index voor de ziekteactiviteit van C3G van ten minste 35% in week 26 ten opzichte van de nulmeting;
2. De procentuele verandering in de histologische index voor de chroniciteit van C3G ten opzichte van de nulmeting gedurende de placebogecontroleerde behandelingsperiode van 26 weken;
3. De absolute en procentuele verandering in de eGFR ten opzichte van de nulmeting gedurende de placebogecontroleerde behandelingsperiode van 26 weken;
4. De procentuele verandering in de ECR in urine ten opzichte van de nulmeting gedurende de placebogecontroleerde behandelingsperiode van 26 weken;
5. De procentuele verandering in de MCP-1:creatinine-ratio in urine ten

opzichte van de nulmeting gedurende de placebogecontroleerde

behandelingsperiode van 26 weken;

6. De procentuele verandering in EQ-5D-5L (visueel-analoge schaal en index) en SF-36 v2 (domeinen en componentscores) ten opzichte van de nulmeting gedurende de placebogecontroleerde behandelingsperiode van 26 weken.

De veiligheidseindpunten zijn:

1. Incidentie bij patiënten van tijdens de behandeling optredende ernstige ongewenste voorvallen, ongewenste voorvallen en terugtrekking uit het onderzoek vanwege ongewenste voorvallen;
2. Verandering ten opzichte van de nulmeting en verschuivingen ten opzichte van de nulmeting in alle veiligheidsparameters in laboratoriummetingen;
3. Verandering ten opzichte van de nulmeting in lichaamsfuncties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

C3G kenmerkt zich door aanwijzingen voor de activatie van alternatieve complementroutes op basis van afzetting van C3 in de glomeruli. Er zijn twee vormen waarin de ziekte zich kan voordoen: 'dense deposit disease' (DDD, vroeger ook wel membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN) type II genoemd) en C3-glomerulonefritis (C3GN, voorheen ook wel idiopathische MPGN genoemd). Bij sommige van deze patiënten zijn genetische mutaties beschreven die leiden tot een verstoorde regulering van het complementsysteem, waaronder mutaties die resulteren in een verminderde werking van complementfactor H (CFH). Bij patiënten met C3G treedt vaak progressieve verslechtering van de nierfunctie op, wat uiteindelijk leidt tot terminale nierziekte.

Er is geen goedgekeurde behandeling voor patiënten met C3G. Immunosuppressieve geneesmiddelen zoals cyclofosfamide, mycofenolaatmofetil en glucocorticoïden, evenals biologische geneesmiddelen zoals rituximab zijn gebruikt met beperkt succes. Deze behandelingen waren maar beperkt succesvol. Bij het

anti-C5-antilichaam eculizumab werden eerder aanwijzingen gezien voor verbetering bij sommige patiënten met C3G. Eculizumab verhindert de vorming van C5a en C5b 9 (terminale complementcomplex of 'membrane attack complex') uit C5. Aanwijzingen uit diermodellen suggereren dat bij C3G de inhibitie van C5a mogelijk belangrijker is dan inhibitie van C5b 9, aangezien deletie van C6 (dat deel uitmaakt van het C5b 9 complex) bij muizen zonder CFH (CFH-'knockout'-muizen) geen bescherming bood tegen het ontwikkelen van symptomen van C3G (Pickering et al., 2006). Dit vormt een onderbouwing voor het testen van geneesmiddelen die aangrijpen op C5aR, zoals avacopan.

Avacopan is een oraal toegediende selectieve remmer van de complement 5a-receptor (C5aR) die zich in fase 3 van de klinische ontwikkeling bevindt voor behandeling van patiënten met anti-neutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) geassocieerde vasculitis (AAV). Uit gegevens van een fase 2-onderzoek met avacopan bij patiënten met AAV komt naar voren dat avacopan werkzaamheid vertoont bij een dosis van 30 mg tweemaal daags, gebaseerd op verbetering van de ziekteactiviteit (Birmingham Vasculitis Activity Score), een significant anti-proteïnurisch effect en verbetering van de kwaliteit van leven onder andere verbeterde ziekteparameters (Jayne et al., 2017). Dit behandel-effect werd waargenomen bij proefpersonen die avacopan in combinatie met cyclofosfamide of rituximab kregen, maar zonder orale glucocorticoïden.

Eén patiënt met C3GN die niet reageerde op behandeling (refractaire C3GN, één van de subtypen van C3G) is sinds september 2015 met goed gevolg behandeld met tweemaal daags 30 mg avacopan, onder een 'Special Needs'-programma voor patiënten met specifieke behoeften, in het Verenigd Koninkrijk. Bij deze patiënt was sprake van progressieve afname van de nierfunctie, ondanks eerdere behandeling met immunosuppressiva, rituximab en glucocorticoïden, en een niertransplantatie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het beoordelen van de werkzaamheid van avacopan vergeleken met placebo op basis van histologische veranderingen in nierbiopten die voor en tijdens de behandeling zijn genomen.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn de beoordeling van:

1. De veiligheid van avacopan vergeleken met placebo op basis van de incidentie van ongewenste voorvallen, veranderingen in klinische laboratoriumbepalingen en vitale lichaamsfuncties;
2. Veranderingen in laboratoriumparameters van nierziekte waaronder de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), proteïnurie en uitscheiding in de urine van 'monocyte chemoattractant protein-1' (MCP-1) bij behandeling met avacopan vergeleken met placebo;
3. Veranderingen in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van de Short Form-36 version 2 (SF-36 v2) en de EuroQOL-5D-5L (EQ-5D-5L) met avacopan vergeleken met placebo;

4. Het farmacokinetische profiel van avacopan bij patiënten met C3G.
Daarnaast kunnen bepalingen worden uitgevoerd van de veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden in markers voor de activatie van alternatieve complementroutes, en in andere ontstekingsmarkers in plasma/serum of urine gedurende de behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase 2 studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar avacopan 30 mg tweemaal per dag of overeenkomstig placebo gedurende 26 weken, in een dubbelblinden, placebogecontroleerde opzet. De primaire werkzaamheidsanalyse vindt plaats wanneer voor de laatste deelnemende proefpersoon het bezoek in week 26 heeft plaatsgevonden. Na de dubbelblinde periode van 26 weken krijgt de groep die avacopan kreeg nog eens 26 weken avacopan, en wordt de behandeling voor de groep proefpersonen die de placebo kreeg op geblindeerde wijze omgezet van placebo naar 30 mg avacopan tweemaal daags, voor de volgende 26 weken.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: Mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en studieprocedures.

Belasting:

Dagelijks innemen van de onderzoeksmedicatie.

Er zijn 22 bezoeken in een periode van 62 weken. De volgende studieprocedures worden uitgevoerd:

Bloedafnames

Urinemonsters

De patiënt moet vragenlijsten invullen

Lichamelijk onderzoek

Vitale functies opname

Er wordt tijdens 7 bezoeken (incl. screeningvisite) een ECG gedaan.

Zwangerschapstesten indien van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Chemocentryx

Maude Ave 850w
Mountain View 94043
US

Wetenschappelijk

Chemocentryx

Maude Ave 850w
Mountain View 94043
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Door middel van biopsie aangetoonde C3G, DDD dan wel C3GN, met of zonder niertransplantatie, en waarbij het volgende is waargenomen op een nierbiopt dat in de 12 weken voorafgaand aan de screening of tijdens de screening is genomen:
 - a. kleuring van C3 die ≥ 2 ordes van grootte hoger ligt dan iedere combinatie van IgG, IgM, IgA, kappa en lambda lichte ketens, en C1q door middel van immunohistochemie, en
 - b. aanwijzingen voor proliferatieve glomerulonefritis (mesangiale hypercellulariteit met meer dan 3 mesangiale cellen per mesangiaal gebied en/of endocapillaire hypercellulariteit gedefinieerd als een toegenomen aantal cellen in de glomerulaire capillaire lumina, waardoor vernauwing van de lumina ontstaat) op basis van lichtmicroscopie, en
 - c. bevestiging van de aanwezigheid van elektronendichte afzettingen in de glomeruli bij elektronenmicroscopie, die corresponderen met de positiviteit

voor C3 bij immunofluorescentie;

2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten, ten minste 18 jaar; waar goedkeuring is verleend kunnen ook adolescenten (12-17 jaar) in het onderzoek worden opgenomen; vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen (dus vrouwen die hun eerste menstruatie hebben gehad en die geen permanente sterilisatie hebben ondergaan of postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder menstruatie zonder dat daar een andere medische oorzaak voor is) kunnen deelnemen indien adequate anticonceptie wordt gebruikt tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 3 maanden na afloop van het onderzoek; Mannelijke proefpersonen met partners die kinderen kunnen krijgen mogen uitgesloten worden van dit onderzoek als zij van plan zijn om vader te worden gedurende het onderzoek; Adequate anticonceptie is gedefinieerd als anticonceptie met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar (combinatie van oestrogeen en progestageen (oraal, intravaginaal of transdermaal), of hormonale anticonceptie op basis van enkel progestageen (oraal, injecteerbaar of implanteerbaar), spiraaltje, hormoonspiraaltje, bilaterale tubaligatie, partner die vasectomie heeft ondergaan of seksuele geheelonthouding, als dat past bij de verkozen, gebruikelijke leefwijze van de patiënt. Daarnaast dient een barrièremethode (bijv. een cervixkapje, pessarium of condoom) gebruikt worden tijdens gemeenschap tussen een mannelijke patient en een vrouw die kinderen kan krijgen.

3. Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de vereisten van het onderzoeksprotocol; schriftelijke instemming en geïnformeerde toestemming dient te worden verkregen van de wettelijk voogd overeenkomstig nationale wetten of voorschriften voor patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar; en

4. Naar oordeel van de onderzoeker anderszins in voldoende conditie voor het onderzoek, op grond van de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en klinische laboratoriumbepalingen. Patiënten met klinische laboratoriumwaarden die buiten de normale grenzen vallen (anders dan de waarden die in de exclusiecriteria zijn gespecificeerd) en/of met andere afwijkende bevindingen die volgens de onderzoeker niet klinisch relevant zijn, kunnen in het onderzoek worden opgenomen. Op onderzoekslocaties waar jongeren ingeschreven mogen worden, verzekert de onderzoeker dat de jongere patiënt bereid en in staat is om het onderzoeksmiddel met formaat "0" in te nemen;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
2. Tubulo-interstitiële fibrose lijkt meer dan 50% te zijn, afgaand op standaard bepalingen met behulp van trichroomkleuring van het nierbiopt;
3. Gebruik van eculizumab of een ander antilichaam tegen C5 in de 26 weken voorafgaand aan de behandeling;
4. Secundaire C3-ziekten, bijvoorbeeld infectiegeassocieerde ziekte, of ziekte

geassocieerd met een andere systemische of auto immuunziekte; aanwezigheid van een monoklonale piek bij eiwitelektroforese of immunofixatie van serum of urine;

5. Wordt op dit moment behandeld met dialyse of zal waarschijnlijk binnen 7 dagen na screening gedialyseerd moeten worden;

6. Aanwezigheid (nu of in het verleden) van een vorm van kanker in de 5 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van weggesneden basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of carcinoom in situ zoals cervix- of mammacarcinoom in situ dat volledig is weggesneden of gereseceerd zonder aanwijzingen dat het lokaal is teruggekeerd of uitgezaaid;

7. Positieve screeningtest op HBV, HCV of hiv, wijzend op een acute of chronische infectie;

8. Aanwijzingen voor tuberculose op basis van de Interferon-Gamma Release Assay (IGRA), de Purified Protein Derivative (PPD) tuberculinehuidtest of radiografie van de borstkas, uitgevoerd bij screening of in de 6 weken voorafgaand aan screening; Een CT scan of röntgenfoto van de borst zijn niet verplicht als bewijs van tuberculose was uitgesloten via een van de boven gespecificeerde methoden;

9. Actieve ongecontroleerde infectie;

10. Aantal witte bloedcellen minder dan 3500/ μ l, of aantal neutrofielen minder dan 1500/ μ l of aantal lymfocyten minder dan 500/ μ l vóór toediening van de eerste dosis;

11. Aanwijzingen voor leverziekte; ASAT, ALAT, alkalische fosfatase of bilirubine > 3 x de bovengrens van normaal vóór toediening van de eerste dosis;

12. Gebruikt op dit moment een sterke inductor van het cytochroom P450 3A4 enzym (CYP3A4), zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampine of sint-janskruid;

13. Bekende overgevoeligheid voor avacopan of niet werkzame bestanddelen van de capsules met avacopan (waaronder gelatine, polyethyleenglycol of cremophor) of niet in staat de capsules door te slikken;

14. Heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan screening of binnen 5 halfwaardetijden na inname van de laatste dosis; en

15. Aanwezigheid (nu of in het verleden) van een medische aandoening (Bijvoorbeeld: contraindicatie voor locale anesthesie die nodig is voor nierbiopsie, of terugkerende ernstige infecties) of ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico voor de patiënt vormt bij deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-04-2018
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CCX168
Generieke naam:	avacopan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2017-001821-42-NL
CCMO	NL62908.018.17