

Een fase Ib/IIa-, open-label, multicenter klinisch onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van het humane anti-CD38-antilichaam MOR202 bij anti-PLA2R-antilichaampositieve membraaneuze nefropathie (aMN) - M-PLACE

Gepubliceerd: 03-07-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

PRIMAIRE DOELSTELLING: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met MOR202 bij onderzoeksdeelnemers met aMN **BELANGRIJKSTE SECUNDAIRE DOELSTELLING:** Het beoordelen van de werking van MOR202 op anti-PLA2R-antilichamen in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49767

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M-PLACE - MOR202

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

anti-PLA2R-antilichaampositieve membraaneuze nefropathie, nefropathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MorphoSys AG

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunosuppressieve therapie, MOR202, Nefropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIR EINDPUNT:

Incidentie en ernst van bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling (TEAE, treatment-emergent adverse events).

Secundaire uitkomstmaten

BELANGRIJKSTE SECUNDAIRE EINDPUNT:

Beste immunologische respons: percentage van sICR, ICR en IPR op basis van vermindering van anti-PLA2R-antilichaamtiter in het serum.

SECUNDAIRE EINDPUNTEN:

1. Aantal en antilichaamtiter van onderzoeksdeelnemers die positief zijn getest op anti-MOR202-antilichamen.
2. Concentraties MOR202 in het serum na meerdere intraveneuze toedieningen.
3. De incidentie en ernst van bijwerkingen (ADR, adverse drug reactions) in de vervolgfase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De belangrijkste onderbouwing van de behandeling is de vermindering van anti-PLA2R-autoantilichamen specifiek voor membraneuze nefropathie (MN) door middel van met MOR202 gemedieerde gerichte depletie van autoantilichaamproducerende plasmacellen.

Autoantilichamen die zich binden aan het PLA2R-antigeen zijn zeer specifiek voor primaire MN. Ze zijn aanwezig bij ongeveer 70% van de patiënten die met deze aandoening zijn gediagnosticeerd.

Het is klinisch waargenomen dat anti-PLA2R-antilichaamtiteren nauw correleren met ziekteactiviteit. Samen met het feit dat de ziekte-definiërende glomerulaire basale veranderingen zowel PLA2R-eiwitten als afzettingen van antilichaamcomplex bevatten, wordt indirect bewijs geleverd dat anti-PLA2R-antilichamen inderdaad een oorzakelijke rol spelen bij MN.

Patiënten met de diagnose MN en proteïnurie > 3,5 g per dag ontvangen in eerste instantie ondersteunende therapie met een combinatie van angiotensine-converterende enzymremmers (ACEI) of angiotensine-receptorblokkers (ARB), statines en diuretica volgens de huidige klinische standaard. Indien er binnen enkele maanden geen respons optreedt, bestaande uit een significante afname van proteïnurie, wordt escalatie naar immunosuppressieve therapie (IST) geïndiceerd met gebruik van cyclofosfamide, CNI's of MMF, ook al is geen van deze geneesmiddelen goedgekeurd voor gebruik bij MN. Recentelijk geïntroduceerde behandeling met off-label gebruik met anti-CD20 therapeutisch antilichaam rituximab (RTX) maakt een meer gerichte IST-aanpak mogelijk door depletie van B-celpopulaties die betrokken zijn bij de aanmaak van autoantilichamen. Maar bij MN-patiënten met hoge anti-PLA2R-antilichaamtiteren lijken de responspercentages met RTX laag te zijn. Mogelijk is een reden dat een aanzienlijke hoeveelheid anti-PLA2R-antilichamen wordt geproduceerd door een verzameling volwassen, langlevende plasmacellen met een CD20-negatief maar een CD38-positief immunofenotype, wat de werkzaamheid van een therapeutische anti-CD20-aanpak mogelijk beperkt.

Daarom kan een anti-CD38-gerichte specifieke aanpak tot plasmaceldepletie met het monoklonale antilichaam MOR202 een haalbare therapeutische optie zijn, die patiënten behoedt voor de significante toxiciteit van breder werkende immuunonderdrukkende middelen, mogelijk effectief bij patiënten die beperkt profiteren van anti-CD20-gerichte therapie.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOELSTELLING:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met MOR202 bij onderzoeksdeelnemers met aMN

BELANGRIJKSTE SECUNDAIRE DOELSTELLING:

Het beoordelen van de werking van MOR202 op anti-PLA2R-antilichamen in serum bij onderzoeksdeelnemers met aMN

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN:

1. Het beoordelen van de immunogeniciteit van MOR202 (vorming van anti-MOR202-antilichamen)
2. Het beoordelen van het farmacokinetische profiel (PK-profiel) van MOR202
3. Het beoordelen van de veiligheid in proefpersonen met aMN na MOR202 behandeling en gedurende de vervolgfase

VERKENNENDE DOELSTELLINGEN:

- * Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van MOR202
- * Het beoordelen van het effect van MOR202 op de QoL (kwaliteit van leven)
- * Het beoordelen van de kinetiek van anti-PLA2R-antilichaamtiter
- * Mogelijk worden aanvullende onderzoeksanalyses uitgevoerd om verdere potentiële biomarkers te karakteriseren bij behandeling met MOR202

Onderzoeksopzet

Een fase Ib/IIa, open-label, multicenter klinisch onderzoek met twee cohorten om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van MOR202 bij aMN

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen in 6 behandelingscycli van elk 28 dagen middels intraveneuze infuustoediening 9 doses MOR202 worden toegediend van 16 mg/kg. Dosering vindt eenmaal per week (QW) plaats in C1 en eenmaal per 4 weken (Q4W) in C2-6

Inschatting van belasting en risico

MOR202 kan bijwerkingen/ongewenste effecten veroorzaken.

Deze bijwerkingen komen zeer vaak voor (bij 1 op de 10 mensen of meer):

- leukopenie (afname van de witte bloedcellen);
- lymfopenie (afname van bepaalde witte bloedcellen met een belangrijke functie in het immuunsysteem);
- neutropenie (afname van bepaalde typen witte bloedcellen);
- trombocytopenie (afname van de bloedplaatjes waardoor de kans op bloedingen en blauwe plekken toeneemt);
- anemie (afname van rode bloedcellen die een bleke huid, zich zwak voelen en kortademigheid kan veroorzaken);
- vermoeidheid;
- reactie die in verband staat met het infuus* (kan optreden tijdens of na de infuustoediening van het onderzoeksmiddel. Deze reactie kan bestaan uit koorts, koude rillingen, uitslag, lage bloeddruk, moeite met slikken of ademen, opgeblazen gezicht, lippen, mond of keel); ontsteking van de luchtwegen; - diarree.

Deze bijwerkingen komen minder vaak voor:

- misselijkheid (last hebben van de maag);

- hypokalemie (laag kaliumgehalte in het bloed);
- infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de bovenste luchtwegen, namelijk neus, bijholtes, keel, luchtpijp en strottenhoofd);
- verhoogd gehalte C-reactieve proteïne (toename van een eiwit dat vooral wordt gebruikt als een marker voor ontsteking);
- obstipatie;
- longinfectie/pneumonie (longontsteking);
- hoesten;
- nasofaryngitis (infectie van de slijmvlieslaag van neus en keel);
- urineweginfectie;
- orale herpes (koortslip);
- pyrexie (koorts);
- hypofosfatemie (daling van het fosfaatgehalte in het bloed).

MOR202 is een onderzoeksmiddel dat in het onderzoek wordt getest; daarom zijn op dit moment niet alle mogelijke bijwerkingen bekend die kunnen ontstaan als gevolg van het gebruik van dit middel. Tot nu toe zijn ongeveer 90 patiënten behandeld met MOR202, maar dit waren geen patiënten met membraanuze nefropathie.

Mogelijke risico's van een percutane nierbiopsie omvatten:

- Bloeding (bloed in de urine); dit stopt meestal binnen enkele dagen. Een bloeding die zodanig ernstig is dat een bloedtransfusie nodig is, treedt op bij een zeer klein percentage mensen die een nierbiopsie ondergaan. Zelden is een chirurgische ingreep nodig om de bloeding te stoppen.
- Pijn op de biopsieplaats komt vaak voor na een nierbiopsie, maar dit duurt meestal maar een paar uur.
- Arterioveneuze fistel (een abnormale verbinding tussen de twee bloedvaten); treedt op als de biopsienaald per ongeluk de wanden van een nabijgelegen arterie en ader beschadigt. Dit type fistel veroorzaakt meestal geen problemen en gaat vanzelf dicht.
- Vorming van een hematoom (een bloedophoping rond de nier) die ook ontstoken kan raken; komt zelden voor en wordt behandeld met antibiotica en operatieve drainage.
- Hoge bloeddruk die verband houdt met een groot hematoom; zeldzaam risico.

Contactpersonen

Publiek

MorphoSys AG

Semmelweisstrasse 7
Planegg D-82152

DE

Wetenschappelijk

MorphoSys AG

Semmelweisstrasse 7
Planegg D-82152
DE

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. *18 tot *80 jaar (op datum van ondertekening toestemmingsformulier)
2. Verhouding eiwit - creatinine in de urine (UPCR) * 3,0000 g/g OF proteinuria * 3.500 g/24 h van 24-hr urine tijdens keuring
3. Actieve en anti-PLA2R-antilichaampositieve MN die naar het oordeel van de onderzoeker IST vereist en waarvoor een diagnostisch biopt beschikbaar is; een opgeslagen biopt verkregen binnen 5 jaar voorafgaand aan de keuring is aanvaardbaar.
4. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (EGFR) * 50 ml/min/1,73m² of > 30 en < 50 ml/min/1,73m², en IFTA-score (interstitiële fibrose en tubulaire atrofie) lager dan 25% bij een nierbiopt dat binnen 6 maanden voorafgaand aan het begin van de keuring is verkregen. Als een onderzoeksdeelnemer binnen het laatste bereik valt zonder dat een geschikt biopt beschikbaar is, moet ten behoeve van IFTA-onderzoek bij de keuring een biopt worden afgenomen.
5. Niet in spontane remissie, ondanks een goede behandeling met ACEIs, ARB (voldoende dosis en behandelingsduur) volgens de klinische praktijk en richtlijnen. Als de PI vaststelt dat een proefpersoon intolerant is voor een ACEI of ARB, moet de reden worden gedocumenteerd en moet goedkeuring worden

verkregen uit de Medische Monitor voorafgaand aan inschrijving.

6. Systolische bloeddruk * 150 mmHg en diastolische bloeddruk * 100 mmHg na een periode van 5 minuten rust, gemeten bij de keuring.

7. De onderzoeksdeelnemer is binnen de laatste vijf jaar voorafgaand aan het ondertekenen van het toestemmingsformulier tegen pneumokokken ingeënt (om aan dit criterium te voldoen mag de onderzoeksdeelnemer tijdens de keuring worden ingeënt; de periode tot de eerste dosis MOR202 moet minimaal 14 dagen zijn (1)).

8. Cohort 1 omvat nieuwe of recidiverende proefpersonen:

serum-anti-PLA2R-antilichamen *50,0 RU / ml bepaald door Euroimmun ELISA op centrale laboratorium.

9. Cohort 2 omvat therapie-refractaire patiënten:

a. proefpersoon bereikte geen immunologische remissie na eerdere IST ('s) zoals gedocumenteerd door de onderzoeker EN

b. proefpersoon is zonder veelbelovende standaard therapeutische opties zoals gedocumenteerd door de onderzoeker (d.w.z. de onderzoeker verwacht werkzaamheid of veiligheidsproblemen met de resterende IST-opties EN

c. serum anti-PLA2R-antilichamen *20RU / ml gemeten bij screening door de Euroimmun ELISA in centraal laboratorium

10. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen, die aan een van de volgende criteria voldoen:

a. postmenopauzaal: 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorroe met een passend klinisch profiel (bijv. passende leeftijd, voorgeschiedenis van vasomotorische symptomen)

b. chirurgisch gesteriliseerd: tubaligatie ten minste 6 weken vóór het begin van de onderzoeks-behandeling, hysterectomie of bilaterale ovariëctomie

c. genetisch steriel: bijv. syndroom van Turner, agenesie van de uterus.

11. Seksueel actieve vrouwen die in staat zijn kinderen te krijgen moeten tot 3 maanden na de laatste dosis MOR202 een van de volgende anticonceptiemethoden gebruiken:

a. Eén anticonceptiemethode met een faalpercentage < 1% bij normaal gebruik (d.w.z. naar verwachting minder dan 1 zwangerschap per 100 vrouwen), waaronder chirurgische sterilisatie voor vrouwen, sterilisatie-implantaat voor vrouwen, chirurgische sterilisatie voor mannen, koperspiraal, spiraal met progestageen of een implanteerbaar staafje

b. Een hormonale anticonceptiemethode (d.w.z. injectie, oraal anticonceptivum, anticonceptie-pleister, vaginale anticonceptivering, met een faalpercentage * 9% bij normaal gebruik) plus een barrière-methode (d.w.z. pessarium met zaaddodend middel, spons met zaaddodend middel, cervixkapje met zaaddodend middel, mannencondoom, vrouwencondoom, alleen zaaddodend middel).

NB: In Frankrijk zullen alleen patiënten in cohort 2 worden opgenomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hemoglobine < 80 g/l
2. Trombocytopenie: bloedplaatjes < 100,0 x 10⁹/l
3. Neutropenie: neutrofielen < 1,5 x 10⁹/l
4. Leukopenie: leukocyten < 3,0 x 10⁹/l
5. Hypogammaglobulinemie: immunoglobulinen in het serum * 4,0 g/l
6. B-cellen < 5 x 10⁶/L
7. Secundaire oorzaak van MN (bijv. SLE, geneesmiddelen, maligniteiten) zoals vastgesteld door de onderzoeker
8. Gelijktijdige nierziekte anders dan MN (zoals diabetische nierziekte, lupus nefritis, IgA-nefropathie)
9. Diabetes mellitus type 1
10. Diabetes mellitus type 2: Onderzoeksdeelnemers met diabetes mellitus type 2 mogen alleen deelnemen aan het klinisch onderzoek indien er in de 6 maanden voorafgaand aan de keuring een nierbiopsie is uitgevoerd waaruit membraneuze nefropathie blijkt zonder histologische aanwijzingen voor diabetische nefropathie en indien hun ziekte onder controle is, zoals
 - o HbA1c < 8,0% of 64 mmol/mol,
 - o geen bekende diabetische retinopathie
 - o geen bekende perifere neuropathie
11. Eerdere behandeling met een anti-CD38-antilichaam
12. De proefpersoon kreeg een behandeling met:
 - a. mycofenolaatmofetil (MMF) of hoge doses corticosteroiden (> 20 mg prednison / dag), binnen 30 dagen voorafgaand aan screening OF
 - b. alkyleringsmiddelen (bijv. cyclofosfamide [CYC]) of CNI's (bijv. tacrolimus, cyclosporine A [CSA]) binnen 90 dagen OF
 - c. biologische geneesmiddelen inclusief RTX binnen 180 dagen
 - d. elke andere orale / parenterale IST binnen 180 dagen.
13. Significante ongecontroleerde hart- en vaatziekte of hartinsufficiëntie (klasse IV volgens de New York Heart Association [NYHA]), naar het oordeel van de onderzoeker
14. Klinisch relevante bevindingen op een 12-afleidingen-ECG zoals vastgesteld door de onderzoeker bij de keuring
15. Voorgeschiedenis van significante cerebrovasculaire ziekte of sensorische of motorische neuropathie van toxiciteitsgraad * 3
16. Totaal bilirubine, aspartaataminotransferase en alanine-aminotransferase > 1,5 x de bovengrens van normaal (ULN), alkalische fosfatase > 2,0 x ULN
17. Behandeling met onderzoeksmiddelen binnen vijf terminale halfwaardetijden (indien bekend) of in de 30 dagen vóór baseline (al naar gelang wat langer is).
18. Bekende of vermoede overgevoeligheid voor MOR202 en de hulpstoffen daarin (L-histidine, sucrose, polysorbaat 20)
19. Serologische of virologische markers die positief zijn voor HIV, hepatitis C (proefpersonen met een positief anti-hepatitis C-virus [anti-HCV] antilichaam maar een negatieve HCV RNA-polymerasekettingreactie [PCR] kan zich inschrijven) of actieve of latente hepatitis B (proefpersonen met een positief hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg] zijn uitgesloten, proefpersonen met geïsoleerd positief hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBc] maar niet-detecteerbaar hepatitis B-virus (HBV) -DNA door PCR kunnen wel ingeschreven zijn).

20. Voor eventuele andere reeds bestaande geclassificeerde symptomen en stoornissen of voor eventuele residuele toxiciteit van eerdere behandelingen * graad 3 (NCI-CTCAE, zie 3.2) geldt dat deze onderzoeksdeelnemers in het onderzoek mogen worden opgenomen na bevestiging door de medische afdeling van de opdrachtgever

21. Zwangerschap of borstvoeding geven

22. Elke actieve infectie (viraal, schimmel, bacterieel) die systemische behandeling vereist.

23. Elke maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening, met de uitzondering van adequaat behandeld in situ carcinoom van de cervix, uteri, basaal- of plaveiselcelcarcinoom of niet-melanomateuze huidkanker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MOR202
Generieke naam:	MOR202

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2019-000780-24-NL

NL70007.091.19