

Een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met gerandomiseerde terugtrekking ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van een humaan plasma afgeleide C1-esterase remmer als aanvulling op de standaard therapie ter behandeling van refractaire antilichaam-gemedieerde afstoting van een niertransplantaat bij volwassen patiënten

Gepubliceerd: 09-08-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van C1-INH bij de behandeling van refractair AMR bij ontvangers van een nierallograft. De secundaire doelen van het onderzoek zijn: 1. Verdere evaluatie van de werkzaamheid van C1-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50633

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N/A

Aandoening

- Overige aandoening
- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

'afstoting van nier na niertransplantatie' en 'niet goed werkende nier na niertransplantatie, die niet reageert op standaard medicatie'

Aandoening

antibody-mediated kidney transplant rejection

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CSL Behring LLC

Overige ondersteuning: Sponsor CSL Behring

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: humaan C1-esterase remmer, niertransplantatie, refractaire antilichaam-gemedieerde afstoting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage proefpersonen met verlies van respons aan het eind van BP2. Verlies

van respons wordt gedefinieerd als een willekeurige van de volgende³

omstandigheden:

* Glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) aan het eind van BP2 (gemiddelde van eGFR

in week 36 en week 38) die niet stabiel is, gedefinieerd als:

o eGFR aan het eind van BP2 van $< 90\%$ van de eGFR aan het eind van BP1 voor

proefpersonen van wie de eGFR aan het eind van BP1 (gemiddelde van eGFR in week

11 en week 12) $\times 100\%$ van baseline is;

o eGFR aan het eind van BP2 van $< 90\%$ van baseline voor proefpersonen van wie

de eGFR aan het eind van BP1 * 90% van baseline en < 100% van baseline is

- * Allograft falen (gedefinieerd als allograftnephrectomie, of begin van een permanente dialyse, of terugkeer naar de wachtlijst voor niertransplantaten, ongeacht welke als eerste voorkomt)
- * Overlijden van de proefpersoon om welke reden dan ook.

Secundaire uitkomstmaten

- * Percentage proefpersonen met de status allograftfalen om welke reden dan ook gedurende de follow-up periode voor responders (d.w.z. binnen 48 maanden na enrollment). Allograftfalen wordt gedefinieerd als één van de volgende:
 - o Allograftnephrectomie, begin van een permanente dialyse, of terugkeer naar de wachtlijst voor niertransplantaten, ongeacht welke als eerste voorkomt, OF
 - o Overlijden van de proefpersoon om welke reden dan ook.
- * Het verschil in eGFR vanaf eGFR aan het eind van BP1 en vanaf eGFR bij baseline.
- * Het verschil tussen eGFR aan het eind van BP2 en eGFR aan het eind van BP1.
- * De snelheid waarmee eGFR verandert gedurende BP2, d.w.z. de helling van de gemiddelderegressielijn in BP2.
- * Tijd (weken) tot allograftfalen om welke reden dan ook gedurende de follow-up periode voor responders (binnen 48 maanden na enrollment).
- * Percentage responders aan het eind van BP1. Respons wordt gedefinieerd als eGFR aan het eind van BP1 van * 20 ml/min/1,73 m² en * 90% van de eGFR bij baseline.
- * Percentage proefpersonen dat nog in leven is gedurende de follow-up periode voor responders.

- * Percentage proefpersonen met een complicatie beoordeeld als gerelateerd aan het onderzoeksproduct.
- * Gemiddelde functionele activiteit van C1-esteraseremmer voorafgaand aan de dosis op dag 1 en in week 12 en week 38.
- * Functionele activiteit van C1-esteraseremmer Cmax en AUC0-t voor intraveneuze (IV) en subcutane (SC) toediening.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Only available in English version of the protocol.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van C1-INH bij de handeling van refractair AMR bij ontvangers van een nierallograft.

De secundaire doelen van het onderzoek zijn:

1. Verdere evaluatie van de werkzaamheid van C1-INH bij de handeling van refractair AMR bij ontvangers van een nierallograft.
2. Evaluatie van de veiligheid van C1-INH bij de handeling van refractair AMR bij ontvangers van een nierallograft.
3. Evaluatie van de farmacokinetiek van C1-INH tijdens de handeling van refractair AMR bij ontvangers van een nierallograft.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met gerandomiseerde terugtrekking bestaande uit 2 behandelingsperioden, een follow-up periode na de behandeling en herbehandelingsperiode(n) (indien nodig).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In aanmerking komende proefpersonen nemen deel aan de 13 weken durende, open-label behandelingsperiode 1, waarin alle proefpersonen C1-INH ontvangen. Proefpersonen die reageren op de behandeling met C1 INH in week 12 zoals vastgesteld door vooraf gedefinieerde responscriteria worden gerandomiseerd toegewezen aan behandelingsperiode 2 van het onderzoek; proefpersonen die niet reageren, beginnen een follow up periode van

48 maanden. Proefpersonen die wel reageren, krijgen gerandomiseerd C1-INH of placebo tijdens behandelingsperiode 2.

Inschatting van belasting en risico

Only available in English version of the protocol.

Contactpersonen

Publiek

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406
US

Wetenschappelijk

CSL Behring LLC

First Avenue 1020
King of Prussia PA 19406
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)

Om voor het onderzoek te worden ingeschreven, moeten proefpersonen aan alle volgende inclusiecriteria voldoen:

1. Een schriftelijke geïnformeerde toestemming geven en aan alle protocoleisen kunnen voldoen.
2. Ten minste 18 jaar oud zijn op het moment dat de schriftelijke geïnformeerde toestemming wordt gegeven.
3. Bewijs van ten minste één DSA (voor HLA klasse I en/of klasse II)
4. Ontvanger van een niertransplantaat van een ABO compatibele of ABO niet-compatibele donor, levend of overleden.
5. Ten minste een van de volgende indien de klinische gegevens beschikbaar zijn:
 - a. Een constante eGFR na transplantatie ≥ 40 ml/min/1,73 m² (zoals bepaald door de lokale praktijk) binnen de 60 dagen na de transplant, OF
 - b. Een 50% verhoging van urineafgifte met een 50% verlaging van serumcreatinine gedurende de eerste 7 dagen na transplantatie bij proefpersonen met een trage of vertraagde graft functie.
6. Acute AMR gedefinieerd volgens de Banff 2015 criteria [Loupy et al, 2017] van de nier biopsie vóór inschrijving (biopsie gedaan binnen de 90 dagen vóór inschrijving) als volgt:
 - a. Histologisch bewijs van acute weefselontsteking met aanwezigheid van neutrofielen en/of monocysten ($g > 0$, $v > 0$, en/of $ptc > 0$), EN
 - b. C4d positief of, als C4d negatief, dan $g + ptc \geq 2$.NB: Proefpersonen met gemengde cellulaire afstoting met AMR komen in aanmerking voor deelname.
7. Acute AMR die niet reageert (d.w.z. geen verbetering van de nierfunctie zoals bepaald door de behandelend arts) na standaardbehandeling:
 - a. Indien standaardbehandeling ≥ 100 mg/kg IVIg en plasmaferese, met of zonder rituximab: ≥ 7 dagen sinds de huidige AMR-diagnose tijdens het bezoek op dag 1, OF
 - b. Indien standaardbehandeling ≥ 1 g/kg IVIg zonder plasmaferese, met of zonder rituximab: ≥ 45 dagen sinds de huidige AMR-diagnose
8. Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn aan de eisen van het onderzoeksprotocol te voldoen.
9. De onderzoeker is van mening dat de proefpersoon de aard, de omvang en de mogelijke gevolgen van het onderzoek begrijpt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen mogen niet voor het onderzoek worden ingeschreven, als zij aan een van de volgende exclusiecriteria voldoen:

1. Ontvanger van een 'en bloc' niertransplantaat
2. Voortdurende dialyse > 2 weken bij screening.

3. Hepatobiliaire aandoening zoals aangetoond door een van de volgende:
 - a. Virale hepatitis, dit is positief voor HCV of HBV aangetoond door een nucleïnezuurtest (indien positief moeten de patienten antivirale therapy krijgen of gekregen hebben en geen geschiedenis van cirrose hebben), OF
 - b. Alanine aminotransferase > 3 keer de bovengrens van normaal, OF
 - c. Totale bilirubine > 1,5 keer de bovengrens van normaal.
 4. Verleden van het humaan immunodeficiency virus met het verworven immunodeficiency syndroom bij screening.
 5. Actieve bacteriële of schimmelinfectie die volgens de onderzoeker klinisch significant is.
 6. Niet anderszins verklaarde trombotische microangiopathie bij nierbiopsie vóór inschrijving.
 7. Bekende congenitale bloedings- of coagulopathiestoornis.
 8. Bewijs van niet-katheter of niet-dialysetoegang gerelateerde diepe veneuze trombose, beroerte, myocardinfarct of arteriële embolie in de 3 maanden vóór het bezoek op dag 1; kathetergerelateerde trombose of geschiedenis van bloedstolling bij de dialysetoegang, tenzij een erfelijke coagulopathie werd vastgesteld.
 9. Behandeling met een complementaire remmer (bv. Soliris [eculizumab], Berinert [C1-INH], Cinryze [C1-INH]), of experimentele therapieën ter behandeling van AMR behalve IVIg of rituximab (bv. bortezomib) in de 14 dagen vóór toediening van C1-INH tijdens het bezoek op dag 1.
 10. Momenteel kanker of geschiedenis van kanker in de 2 jaar voordat de geïnformeerde toestemming wordt gegeven, met uitzondering van een succesvol behandeld niet-metastatisch basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ borst of andere in situ laesies die worden beschouwd als genezen door therapie
 11. Elke medische aandoening die, volgens de onderzoeker, de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek zou kunnen belemmeren, een aanvullend risico voor de proefpersoon vormt, of de beoordeling van de proefpersoon bemoeilijkt.
 12. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn (zoals aangetoond door een positieve serumzwangerschapstest voor choriogonadotropine bèta tijdens screening) of borstvoeding geven.
 13. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden of mannelijke proefpersonen die geen medisch betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken of willen gebruiken in elke behandelingsperiode tot 1 maand na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel in dezelfde behandelingsperiode.
- NB: Zwanger kunnen worden en acceptabele anticonceptiemethoden worden gedefinieerd in paragraaf 7.4.
14. Deelname aan een andere interventioneel klinisch onderzoek naar AMR tijdens screening; de proefpersoon kan op elk moment vóór screening uit een AMR-onderzoek zijn teruggetrokken.
 15. Gekende of vermoede overgevoeligheid voor het onderzoeksproduct (bv. C1-INH of placebo), voor de hulpstoffen van het onderzoeksproduct of voor elk ander C1-esteraseremmend preparaat (bv. Berinert) of albuminepreparaat.
 16. Betrokken bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt voor

CSL-personeel, personeel in het onderzoekscentrum en externe leveranciers).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-06-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Berinert
Generieke naam:	C1-esteraseremmer, humaan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2017-000348-17-NL
Ander register	N/A
CCMO	NL61550.058.17

Resultaten

Totaal aantal deelnemers: 4

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely