

Een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2 onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van pegcetacoplan voor de behandeling van de na transplantatie terugkerende C3G of IC-MPGN.

Gepubliceerd: 04-01-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511544-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: Beoordelen hoe veilig en effectief pegcetacoplan is om de onderliggende pathofysiologie van complement-3-glomerulopathie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52109

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NOBLE

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

na transplantatie terugkerende

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Apellis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Apellis Pharmaceuticals;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C3G of IC-MPGN, pegcetacoplan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt voor effectiviteit:

Het primaire eindpunt voor de effectiviteit is de proportie deelnemers met vermindering van C3ckleuring in de nierbiopsie na 12 weken behandeling met pegcetacoplan.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor effectiviteit:

- De proportie deelnemers met vermindering van C3c-kleuring in de nierbiopsie na 52 weken behandeling met pegcetacoplan.
- De proportie deelnemers met stabilisatie of verbetering van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), in de loop van de tijd
- De proportie deelnemers met stabilisatie of verbetering van het serum creatinine concentratie in de loop van de tijd
- Veranderingen ten opzichte van de baselinebiopsie in C3c-kleuring in de loop van de tijd
- Veranderingen en procentuele veranderingen ten opzichte van de baseline in eGFR en serumcreatinine concentratie in de loop van de tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaan geen goedgekeurde therapieën om ziekteprogressie bij C3G of IC-MPGN te voorkomen of om te keren.

Net als bij andere glomerulaire ziektes omvat de behandeling niet-specifieke maatregelen om proteïnurie, hypertensie, hyperlipidemie, oedeem en andere facetten van glomerulaire en chronische nierziekte te behandelen. Ondanks al deze verschillende maatregelen hebben C3G en IC-MPGN een slechte prognose, omdat patiënten op termijn ESRD kunnen ontwikkelen. Niertransplantatie is een optie voor patiënten die ESRD ontwikkelen, maar de hervalincidentie is hoog, waarbij tot 50% van de patiënten hun renale allograften verliezen als gevolg van terugkeer van de ziekte. Daarom zou vooral een therapie gewenst zijn die de native of getransplanteerde nieren kan beschermen tegen continue schade als gevolg van complementaire hyperactiviteit. In het lopende APL2-201-onderzoek wordt pegcetacoplan onderzocht bij patiënten met C3G die geen niertransplantatie hebben ondergaan. De preliminaire gegevens van het APL2-201-onderzoek geven aan dat pegcetacoplan gericht de complementaire hyperactiviteit van C3G kan behandelen. De sponsor wil nu de veiligheid en werkzaamheid van pegcetacoplan onderzoeken bij patiënten met terugkerende C3G of IC-MPGN bij een renale allograft. Het onderzoek verkent de veiligheid en biologische activiteit van pegcetacoplan bij patiënten met een terugkeer van C3G of IC-MPGN na de transplantatie. Nierbiopsieën worden op verschillende tijdpunten afgenomen ter beoordeling van het vermogen van pegcetacoplan om de hoeveelheid glomerulaire afzetting van C3c te verminderen, een van de histologische kenmerken van deze ziektes. Samen met een toename van intact C3 in serum, zou deze bevinding een sterk bewijs leveren dat pegcetacoplan de onderliggende pathofysiologie van de ziekte aanpakt door een buitensporige productie van C3-afbraakproducten en de daaropvolgende afzetting in de nieren te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511544-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

Beoordelen hoe veilig en effectief pegcetacoplan is om de onderliggende pathofysiologie van complement-3-glomerulopathie (C3G)/immuuncomplexe membranoproliferatieve glomerulonefritis (IC-MPGN) na 12 weken behandeling te verbeteren.

Secundair:

- Het effect beoordelen dat pegcetacoplan heeft op belangrijke klinische uitingen van de ziekte na 52 weken behandeling.
- De veiligheid van pegcetacoplan beoordelen gedurende maximaal 52 weken bij patiënten met terugkerende C3G/IC-MPGN in een nierallograft.

Onderzoeksopzet

Dit fase 2, multicenter, open-label, gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoek is ontworpen om de veiligheid en effectiviteit van pegcetacoplan te beoordelen bij patiënten met terugkerende C3G of IC-MPGN na een transplantatie. Er worden 12 patiënten voor dit onderzoek ingeschreven. Het onderzoek bestaat uit 3 periodes:

Deel A, kernonderzoek:

- Screeningperiode: een screeningperiode van maximaal 8 weken waarin een biopsie van de nierallograft wordt gescreend
- Hoofdperiode: een onderzoeksperiode van 52 weken die bestaat uit 2 gedeeltes (gecontroleerd en niet-gecontroleerd) waarin patiënten gerandomiseerd worden toegewezen aan groep 1 of groep 2 tijdens het onderzoeksbezoek in week 1:
 - o Gecontroleerd gedeelte: Week 1-12 van het onderzoek
- * Groep 1: Maximaal 9 patiënten worden gerandomiseerd toegewezen aan deze behandelingsgroep en worden tijdens het volledige onderzoek behandeld met pegcetacoplan. Biopsieën worden afgenomen in week 12.
- * Groep 2: Maximaal 3 patiënten worden gerandomiseerd toegewezen aan deze behandelingsgroep en worden tijdens het gecontroleerde gedeelte niet behandeld met pegcetacoplan. Biopsieën worden afgenomen in week 12.
- o Niet-gecontroleerd gedeelte: Week 13-52 van het onderzoek
- * Groep 1: Patiënten blijven de behandeling met pegcetacoplan ontvangen. Biopsieën worden afgenomen in week 52.
- * Groep 2: Patiënten worden na de biopsie van hun nierallograft in week 12 behandeld met pegcetacoplan. Biopsieën worden afgenomen in week 52.
- Follow-upperiode: een follow-upperiode van 8 weken

Deel B, langetermijn-vervolgonderzoek:

Elke patiënt die volgens de onderzoeker klinisch voordeel heeft bij de toediening van pegcetacoplan, kan meedoen aan Deel B, een langetermijn-vervolgonderzoek, om de behandeling met pegcetacoplan voort te zetten tot het in de handel verkrijgbaar is voor de onderzochte aandoening. Indien uitgenodigd voor deelname, kan de patiënt meedoen aan Deel B zodra de behandelingsperiode van 52 weken is beëindigd en hoeft de patiënt niet mee te doen aan de follow-upperiode van 8 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Het onderzoeksmiddel, pegcetacoplan, wordt toegediend als een subcutaan infuus van 20 ml. Proefpersonen worden door het onderzoeksteam tijdens de eerste twee infusies getraind in het op de juiste wijze bewaren, voorbereiden en toedienen van pegcetacoplan. Met uw

onderzoeksarts wordt dan een toedieningsschema afgesproken, waarbij pegcetacoplan tijdens de duur van het onderzoek twee keer per week op dezelfde dagen wordt toegediend (bijvoorbeeld elke dinsdag en vrijdag). Er zijn aanvullende instructies beschikbaar, en het onderzoeksteam zal de proefpersonen indien nodig blijven bijstaan. Het onderzoekscentrum verstrekt pegcetacoplan die gekoeld moet worden bewaard. Het onderzoekscentrum zal u ook alle andere materialen verstrekken. Deelnemers dienen als volgt te worden gevaccineerd op basis van de aanbevelingen van de adviescommissie voor immunisatiepraktijken (>Advisory Committee on Immunization Practices>, ACIP) voor volwassenen met complementaire deficiënties en/of immunocompromitterende aandoeningen. • N. meningitidis types A, C, W en Y: De eerste dosis ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste toediening van pegcetacoplan met een tweede dosis 2 maanden later, en vervolgens een herhalingsvaccinatie elke 5 jaar. • N. meningitidis type B (Bexsero): De eerste dosis ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste toediening van pegcetacoplan met een tweede dosis na ten minste 1 maand. Eerste herhalingsvaccinatie 1 jaar later, en vervolgens elke 2 tot 3 jaar. • S. pneumoniae: PCV13 en/of PPSV23 volgens de ACIP-richtlijnen voor volwassenen met immunocompromitterende aandoeningen.

Inschatting van belasting en risico

Pegcetacoplan heeft het potentieel om de onderliggende ziektepathofysiologie van complementaire hyperactiviteit bij C3G en IC-MPGN aan te pakken, zodat patiënten met deze

ziektes met een grote onvervulde medische behoefte, er baat bij hebben.

De veiligheid van subcutane toediening van pegcetacoplan werd onderzocht in verschillende fase 2-

en fase 3-onderzoeken naar C3G en PNH met tot nog toe een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. Desalniettemin worden er bij dit protocol een aantal veiligheidsbewakingspraktijken gehanteerd om patiëntveiligheid te garanderen, met inbegrip van lichamelijk onderzoek, het bewaken van de vitale functies, elektrocardiogrammen (ecg's), hematologie (waaronder coagulatie), serumchemie en urineanalyse op gespecificeerde intervallen alsook een tijdige melding van bijwerkingen (*adverse events*, AE's).

De veiligheid van de infuuslocatie/-pomp wordt bij de klinische bezoeken beoordeeld en alle eventuele wezenlijke bevindingen bij deze beoordeling worden als bijwerking gemeld. Het geplande volume bloed dat tijdens het onderzoek bij elke patiënt wordt afgenomen, zal worden beperkt om de impact op de algemene gezondheid van deze anemische patiënten te beperken. Systemische complementremming zou deze personen vatbaar kunnen maken voor infecties veroorzaakt door ingekapselde organismen, zoals Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis en Haemophilus influenzae. Er zullen vaccinaties tegen deze organismen worden toegediend om het mogelijke risico op infectie te beperken. Het gebruik van profylactische toediening van antibiotica is toegestaan naar het oordeel van de onderzoeker en moet rekening houden met het immunosuppressieniveau, het complementgehalte en het tijdpunt van de vaccinatie ten opzichte van de eerste toediening van pegcetacoplan alsook de lokale praktijken. Tijdens het onderzoek

worden lichaamstemperatuur en vitale functies regelmatig gecontroleerd en worden de relevante bloedparameters frequent gecontroleerd om te beoordelen op tekenen van infectie. Patiënten worden op de hoogte gebracht van dit mogelijke risico op infectie en krijgen een veiligheidskaart voor patiënten, die ze in hun portefeuille moeten dragen voor noodgevallen. In geval van een vermoedelijke infectie moet onmiddellijk met de onderzoeker contact worden opgenomen voor advies over welke gepaste maatregelen moeten worden genomen. Apellis is momenteel niet op de hoogte van enig bewijs dat het gebruik van pegcetacoplan in verband brengt met specifieke risico's of complicaties van het coronavirus 2019 (COVID-19). Apellis erkent de behoefte om rekening te houden met de risico's van de COVID-19-pandemie voor de volksgezondheid bij het uitvoeren van een klinisch onderzoek. Omdat deze risico's kunnen veranderen naarmate de pandemie evolueert en kunnen verschillen op basis van geografische locatie, blijft Apellis de risico's en voordelen in verband met het uitvoeren van dit onderzoek voortdurend en op individuele patiëntbasis evalueren.

Contactpersonen

Publiek

Apellis Pharmaceuticals, Inc.

100 5th Avenue, 3rd Floor N/A
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Apellis Pharmaceuticals, Inc.

100 5th Avenue, 3rd Floor N/A
Waltham MA 02451
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Op het moment van screening ten minste 18 jaar oud zijn
2. Klinisch en pathologisch bewijs van terugkerende C3G of IC-MPGN hebben, waarbij bewijs moet zijn voor alle volgende criteria:
 - a. Een diagnose van C3G of IC-MPGN, met ten minste 2+ kleuring voor C3c in de nierallograft, zoals bevestigd door een centraal patholoog en gebaseerd op screening van de biopsie van de nierallograft
 - b. C3G of IC-MPGN moet primair zijn en niet het gevolg zijn van een andere aandoening (bijv. infectie, maligniteiten, monoklonale gammopathieën, auto-immuniteit, chronische door antilichamen gemedieerde afstoting, chronische trombotische microangiopathie of een medicatie)
3. Stabiele (niet verbeterende) of verergerende aandoening, volgens het oordeel van de onderzoeker, in de 2 maanden voorafgaand aan de eerste dosis pegcetacoplan
4. $eGFR \geq 15$ ml/min/1,73 m² berekend met de Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-creatininevergelijking voor volwassenen
5. Niet meer dan 50% glomerulosclerose of interstitiële fibrose bij de screening van de biopsie van de nierallograft
6. Stabiel regime voor terugkerende C3G/IC-MPGN gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening van de biopsie van de nierallograft en vanaf het moment van de screening van de biopsie van de nierallograft tot randomisering
7. Gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* (type B) of ermee akkoord gaan te worden gevaccineerd als er geen vaccinatiedossiers beschikbaar zijn. Vaccinatie is verplicht, tenzij er gedocumenteerd bewijs bestaat dat de deelnemers niet op vaccinatie reageren.
8. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als vrouwen die menarche hebben ervaren en die niet permanent steriel of postmenopauzaal zijn, moeten een negatieve bloedtest voor zwangerschap hebben op het moment van screening (en een negatieve urinetest voor zwangerschap bij bezoek 4) en moeten instemmen met het gebruik van in het protocol gedefinieerde voorbehoedsmiddelen vanaf de screening tot en met 12 weken na toediening van de laatste dosis pegcetacoplan
9. Mannen moeten instemmen met het gebruik van in het protocol gedefinieerde voorbehoedsmiddelen en ermee instemmen geen sperma te doneren vanaf de screening tot en met 12 weken na toediening van de laatste dosis pegcetacoplan
10. Bereid en in staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te verlenen
11. In staat zijn alle geplande procedures en andere vereisten van het onderzoek te begrijpen en na te leven volgens het oordeel van de onderzoeker

12. Bereid en in staat zijn zichzelf pegcetacoplan toe te dienen of dit te laten doen door een geïdentificeerde mantelzorger die de toediening kan uitvoeren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Absolute neutrofielentelling <1000 cellen/mm³ tijdens de screening (dag 1 niet inbegrepen)
2. Eerdere behandeling met pegcetacoplan
3. Bewijs van afstoting bij screening van de biopsie van de nierallograft waarvoor behandeling vereist is
4. Diagnose of voorgeschiedenis van HIV, hepatitis B of hepatitis C of een positieve serologie bij de screening die wijst op infectie
5. Een gewicht van meer dan 100 kg bij screening
6. Hypersensitiviteit voor pegcetacoplan of een van de hulpstoffen
7. Geschiedenis van meningokokkenziekte
8. Maligniteiten, met uitzondering van de volgende:
 - a. Genezen basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - b. Curatief behandelde in situ aandoening
 - c. Maligniteiten ≥ 5 jaar vrij van en zonder behandeling
9. Significante nieraandoening in de nierallograft ten gevolge van een andere conditie (bijv. infectie, maligniteiten, monoklonale gammopathieën, afstoting of medicatie) die, naar de mening van de onderzoeker, de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden
10. Deelname aan de studie naar een ander geneesmiddel in onderzoek of blootstelling aan een ander middel, apparaat of procedure in onderzoek binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden vanaf de laatste dosis van het middel in onderzoek (de langste van de twee) voorafgaand aan de screening
11. Vrouwen die zwanger zijn of momenteel borstvoeding geven
12. Onmogelijkheid om samen te werken of iedere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de risico's voor de deelnemer kan vergroten door deelname aan het onderzoek of die de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden
13. Bewijs van drugs- of alcoholmisbruik of verslaving, naar het oordeel van de onderzoeker
14. Bekende of vermoede erfelijke fructose-intolerantie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-12-2021
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	pegcetacoplan
Generieke naam:	pegcetacoplan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2024
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
CTIS	CTIS2024-511544-36-00
EudraCT	EUCTR2020-002637-15-NL
CCMO	NL75809.091.20