

Open-label multicenter gerandomiseerd onderzoek van 12 maanden naar de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van twee regimes met het anti-CD40 monoklonale antilichaam CFZ533 in vergelijking met de standaardbehandeling bij volwassen de novo levertransplantatiepatiënten met een vervolgperiode van 12 maanden en een lange termijn verlenging.

Gepubliceerd: 28-05-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Deze studie zal het mogelijk maken om het vermogen van CFZ533 om calcineurineremmers (CNI's) te vervangen in termen van anti-rejectie werkzaamheid te beoordelen, en tegelijk een potentieel betere nierfunctie te bieden, met een te verwachten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55608

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCFZ533A2202 (CONTRAIL I)

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

levertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-CD40, levertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Na 12 maanden behandeling evalueren van het aantal gevallen waarbij de combinatie van Biopsy Proven Acute Rejection (BPAR), graft loss (GL) of overlijden voorkomt bij de 300 en 600mg doseringen van CFZ533 vergeleken met het standaard regime met tacrolimus.

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van de nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) met MDRD-4-formule) met CFZ533 600 mg en 300 mg schema's in vergelijking met TAC-controle op 12 maanden na de transplantatie.

Evaluatie van de samenstelling van BPAR, Overlijden, Graft Loss en patiënten niet langer kunnen volgen, met CFZ533 600 mg en 300 mg schema's in vergelijking met TAC Control op 12 maanden 24 maanden na de transplantatie.

Te evalueren of CFZ533 600 mg of 300 mg schema's lagere incidentiecijfers hebben gedurende 12 maanden en 24 maanden na de transplantatie in vergelijking met de controlearm voor de volgende voorvallen:

- BPAR
- behandelde Biopsie Bewezen Acute Afstoting (tBPAR)
- Acute afstoting (AR)
- Behandelde Acute afstoting (tAR)
- Antilichaam gemedieerde (humorale) afstoting
- Verlies van het getransplanteerde orgaan (GL)
- Overlijden.

Evaluatie van eGFR en verandering in eGFR tot 24 maanden na de transplantatie.

De veiligheid en verdraagzaamheid van CFZ533-schema's beoordelen ten opzichte van de controle groep op 12 en 24 maanden.

De farmacokinetiek beoordelen en de dosis-blootstellingsrelatie onderzoeken van meervoudige doseringen van CFZ533 gedurende de 12- en 24-maanden.

De hoeveelheid perifeer oplosbaar CD40 (sCD40) bij aanvang van de behandeling en gedurende de 12 en 24 maanden behandeling beoordelen.

De immunogeniciteit van CFZ533 evalueren door analyse van anti-CFZ533 antilichamen (over de 12- en 24-maanden behandelingsperiode).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van de studie is de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamica (PD) van twee calcineurineremmers (CNI)-vrije schema's van

CFZ533 te onderzoeken, vergeleken met de controle groep met de standaard behandeling, bij volwassen ontvangers van een novo levertransplantatie.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal het mogelijk maken om het vermogen van CFZ533 om calcineurineremmers (CNI's) te vervangen in termen van anti-rejectie werkzaamheid te beoordelen, en tegelijk een potentieel betere nierfunctie te bieden, met een te verwachten gelijkwaarschijnlijk gelijkaardig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel.

De studieresultaten zullen gebruikt worden om de CFZ533 dosis- en regimeselectie voor een centrale Fase III studie in de novo levertransplantatiepopulatie te onderbouwen.

Onderzoeksopzet

De studie is een gerandomiseerde, 12 maanden, actief - gecontroleerde, open label, multi-center, doseringsrange bepalende studie om de doeltreffendheid, veiligheid, verdraagzaamheid, PK en PD van twee regimes met CFZ533 met een extra follow-up van 12 maanden en een lange termijn verlenging in volwassen de novo ontvangers van een levertransplantatie te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Arm 1 - TAC Controle: Tacrolimus + MMF + CS (n=32). - Arm 2 - CFZ533 600 mg regime: 30 mg/kg IV (dag 8±1), 15 mg/kg IV (dag 15), dan CFZ533 SC 600 mg om de 2 weken van dag 29 tot End of Study (EOS) + MMF + CS (n=48). - Arm 3 - CFZ533 300 mg regime: 30 mg/kg IV (dag 8±1), en vervolgens CFZ533 300 mg om de 2 weken SC van dag 29 tot EOS + MMF + CS (n=48). - Voor Arm 2 en 3, gebruik van flacons van dag 29 tot maand 12, waarna wordt overgeschakeld op voorgevulde injectiespuiten zodra deze beschikbaar zijn.

Inschatting van belasting en risico

Studieduur: 2 jaar, 20-53 ziekenhuisbezoeken, 0-28 thuistoedieningen.

Bloeddruk, pols, temperatuur: 16x

Bloed en urine onderzoek: op elke (ziekenhuis)visite

Zwangerschapstest: maandelijks

Leverbiopsie: Optioneel op Baseline en M12, verder alleen bij verdenking van afstoting indien medisch vereist

ECG: 4-5x

Optioneel Neurocognitief onderzoek: 5x

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Screeningperiode tot levertransplantatie:

- Mannelijke of vrouwelijke patiënten tussen de 18 tot 70 jaar oud.
- Ontvangers van een eerste levertransplantatie van overleden donoren.
- Up-to-date vaccinatie volgens lokale immunisatieschema's.
- Ontvangers die negatief zijn getest op HIV.
- MELD score ≤ 30 (gebaseerd op lab warden, gebruik makend van de United Network for Organ Sharing (UNOS) MELD calculator: MELD calculator: <https://unos.org/resources/allocation-calculators/>).
- Transplantatie moet plaatsvinden binnen een bepaalde screeningstermijn na

ondertekening van het informed consent.

Bij randomisatie:

- Ontvangers zonder actieve HCV- en HBV-replicatie. Ontvangers die HCV antilichamen hebben mogen geen detecteerbaar HCV RNA hebben. Ontvangers die HBV antilichamen hebben mogen geen detecteerbaar HBV DNA hebben. Bij spontane klaring van een HCV infectie dient overleg met de Sponsor plaats te vinden.
- Allograft functioneert op een acceptabel niveau op het moment van randomisatie zoals gedefinieerd door AST, ALT, en alkalische fosfatasespiegels ≤ 5 keer ULN en totaal bilirubine ≤ 2 keer ULN.
- Nierfunctie (eGFR, MDRD-4-formule) ≥ 30 ml/min/1,73 m² op basis van de meest recente waarde na transplantatie voorafgaand aan de randomisatie.
- Ontvangers die zijn gestart op een immunosuppressief regime met TAC, mycofenolaatmofetil (MMF) en corticosteroiden (CS) volgens het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Screeningstijd tot en met de levertransplantatie:

- Ontvangers van meerdere orgaan- of eilandceltransplantaties, of ontvangers die eerder een weefseltransplantatie of een gecombineerde lever-niertransplantatie hebben ondergaan.
- Ontvangers van een lever van een donor na een hartdood (DCD), van een levende donor of van een gesplitste lever.
- Ontvangers die negatief testen voor het Epstein Barr virus (EBV).
- Ontvangers die een ABO-compatibel allograft ontvangen.
- Geschiedenis van maligniteit van om het even welk orgaansysteem (behalve hepatocellulair carcinoom (HCC) of gelokaliseerde basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, binnen de afgelopen 5 jaar, ongeacht of er bewijsmateriaal van lokale herhaling of uitzaaiingen is.
- Hepatocellulair carcinoom dat niet voldoet aan de Milaan-criteria (1 knobbel ≤ 5 cm, 2-3 knobbeltjes alle ≤ 3 cm, zonder bewijs van metastasering of vasculaire invasie) op het moment van de transplantatie.
- Ontvangers getransplanteerd voor acuut leverfalen (geldt niet voor acuut bij chronisch leverfalen).
- Gebruik van antilichaaminductietherapie of gebruik van immunosuppressieve medicijnen (of andere medicijnen die volgens het protocol verboden zijn).
- Patiënten die binnen vier weken voor de transplantatie een levend vaccin hebben gekregen.
- Ontvangers met een positieve donor voor HIV.
- Ontvangers met een positieve donor voor HBsAg.
- Ontvangers die HCV antilichaam-positief zijn zonder documentatie van een zogenaamde Sustained Viral Response (SVR) op 12 weken na het starten van de anti HCV behandeling.
- Ontvangers van een HCV RNA-positieve donor.

Bij randomisatie:

- Elke post-transplantatiegeschiedenis van trombose, occlusie of plaatsing van een stent in een leverslagader, leverader, poortader, poortader of inferieure vena cava op elk moment tijdens de inlooperperiode voorafgaand aan de randomisatie.
- Ontvangers met een absoluut neutrofielgetal van $< 1.000/\text{mm}^3$ of witte bloedcelgetal van $< 2.000/\text{mm}^3$.
- Ontvangers met een klinisch significante systemische infectie die het gebruik van intraveneuze (IV) antibiotica vereist.
- Bewijs van actieve tuberculose (TB) infectie (na anti-TB behandeling kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van latente TB in aanmerking komen volgens de nationale richtlijnen).
- Ontvangers die niervervangende therapie ondergaan bij randomisatie.
- Elke episode van acute afstoting of vermoede afstoting voorafgaand aan de randomisatie.
- HCC-deelnemers waarvan het pathologierapport van de geëxplanteerde lever laat zien i) het pTNM-stadium na T2N0M0, ii) de aanwezigheid van gemengd carcinoom, iii) microvasculaire invasie ondanks het pTNM-stadium.
- deelnemers met een lichaamsgewicht $< 30 \text{ kg}$ of $> 180 \text{ kg}$

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-02-2020
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	(nog) niet van toepassing
Generieke naam:	iscalimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2018-001836-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03781414
CCMO	NL68970.078.19