

Deels geblindeerd multicenter gerandomiseerd onderzoek met actieve controle naar de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van een anti-CD40 monoklonaal antilichaam (CFZ533) bij patiënten die minder dan 2 jaar geleden een eerste niertransplantatie hebben ondergaan (CIRRUS I, CCFZ533A2201)

Gepubliceerd: 06-07-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling(en) (Cohort 1):* Aantonen dat behandeling met CFZ533 600 mg en/of 300 mg tweewekelijks (Q2W), subcutaan (SC), non-inferieur is aan een op tacrolimus gebaseerd regime met betrekking tot het deel van de patiënten dat het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55663

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIRRUS I

Aandoening

- Overige aandoening
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

niertransplantatie

Aandoening

niertransplantatie

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, niertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Samengestelde effectiviteit (BPAR, Transplantaatverlies of Overlijden)

BPAR (Banff-klasse)

tBPAR

AR

tAR

Transplantaatverlies

Overlijden

Transplantaatverlies + Overlijden

Totale Banff score

Nierfunctie (eGFR)

Percentage patiënten met AE's, SAE's, AE's gerelateerd aan
onderzoeksgeneesmiddelen

AE's van speciaal belang: infecties, maligniteiten, waaronder PTLD,
trombo-embolische voorvallen, MACE, NODM

Secundaire uitkomstmaten

CFZ533 plasmaconcentraties in de tijd (C_{max}, C_{dal}, AUC)

Semi-kwantitatieve analyse van anti-CFZ533-antilichamen in plasma
(Immunogeniteit).

Immuunfenotypering.

iBox risk prediction score

totale Banff score

Chronic Allograft Damage Index (CADI)

De novo DSA

PROs (SF-36 and MTSOSD)

Biomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van:

- twee CFZ533-doseringsschema's bij de novo niertransplantatiepatiënten, in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) en corticosteroïden, te vergelijken met een standaardbehandeling van tacrolimus, MMF en corticosteroïden.
- één CFZ533-doseringsschema, startend 6-24 maanden na transplantatie, in

combinatie met of MMF of EC-MPS met of zonder corticosteroïden, te vergelijken met een standaardbehandeling van tacrolimus en MMF of EC-MPS met of zonder corticosteroïden.

Deze studie zal er voor zorgen dat er beoordeeld kan worden of CFZ533 de CNI*s kan vervangen als standaardbehandeling door mogelijk de lange termijn resultaten te verbeteren (verminderd verlies van getransplanteerde nieren) terwijl tegelijk een vergelijkbare korte termijn anti-afstotende werking behouden blijft, en het zorgt voor een betere nierfunctie met een adequaat veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel, bij de novo niertransplantatiepatiënten en niertransplantatiepatiënten die enige tijd geleden getransplanteerd zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling(en) (Cohort 1):

- * Aantonen dat behandeling met CFZ533 600 mg en/of 300 mg tweewekelijks (Q2W), subcutaan (SC), non-inferieur is aan een op tacrolimus gebaseerd regime met betrekking tot het deel van de patiënten dat het samengestelde effectiviteitsfalen (Biopsy Proven Acute Rejection [BPAR], Graft Loss of Death) gedurende 12 maanden na transplantatie ervaart.

Secundaire doelstelling(en) (Cohort 1):

- * Aantonen dat behandeling met CFZ533 600 mg en/of 300 mg Q2W SC beter is dan een op tacrolimus gebaseerde behandeling met betrekking tot de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) gedurende de eerste 12 maanden na transplantatie.
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van CFZ533-regimes in vergelijking met een op tacrolimus gebaseerd regime.
- * Het beoordelen van de farmacokinetiek van CFZ533 en het onderzoeken van de relatie tussen dosis en blootstelling tijdens de behandelingsperiode van 60 maanden.
- * Het beoordelen van de immunogeniciteit van CFZ533 tijdens de 60 maanden behandelingsperiode van 60 maanden.

Primaire doelstelling(en) (Cohort 2):

- * Aantonen dat behandeling met CFZ533 450 mg tweewekelijks (Q2W) subcutaan (SC) non-inferieur is aan een op tacrolimus gebaseerde behandeling met betrekking tot het deel van de patiënten dat het samengestelde effectiviteitsfalen (BPAR, Graft Loss of Death) ondervindt gedurende 12 maanden na de conversie.

Secundaire doelstelling(en) (Cohort 2):

- * Aantonen dat de behandeling met CFZ533 450 mg Q2W SC beter is dan een op tacrolimus gebaseerde behandeling met betrekking tot de gemiddelde verandering in eGFR vanaf baseline gedurende 12 maanden na de start van de conversie.
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van het CFZ533-regime in vergelijking met een op tacrolimus gebaseerd regime.

- * Het beoordelen van de farmacokinetiek van CFZ533 tijdens de 60 maanden durende behandelingsperiode en de relatie tussen de dosering en blootstelling te onderzoeken (samen met PK gegevens uit Cohort 1).
- * Het evalueren van de immunogeniciteit van CFZ533 tijdens de 60 maanden durende behandelingsperiode.

Onderzoeksopzet

Studie CCFZ533A2201 is een gerandomiseerde, 60 maanden durende, (5 jaar) studie die bestaat uit een behandeling van 12 maanden voor de primaire analyse plus een extra 48 maand behandelingsperiode. De studie is een actief gecontroleerde, gedeeltelijk geblindeerde, multicenter, doserings bereik onderzoek om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagzaamheid, PK en PD te evalueren van CFZ533 in 2 verschillende cohorten:

Bij volwassen ontvangers van een de novo niertransplantatie: CFZ533 in combinatie met MMF en corticosteroïden in vergelijking met de standaardzorg, bestaande uit tacrolimus, MMF en corticosteroïden.

Bij patiënten die 6-24 maanden geleden een niertransplantatie hebben ondergaan: CFZ533 in combinatie met MMF met of zonder corticosteroïden, vergeleken met een standaardzorg bestaande uit tacrolimus en MMF met of zonder corticosteroïden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1 - de novo patiënten: Arm 1: CFZ533 30 mg/kg IV (dag 1), CFZ533 15 mg/kg IV (dag 5) en vervolgens CFZ533 600 mg SC Q2W (vanaf dag 15) + MMF + corticosteroïden (n = 75) Arm 2: CFZ533 30 mg/kg IV (dag 1), CFZ533 15 mg/kg IV (dag 5) en vervolgens CFZ533 300 mg SC Q2W (vanaf dag 15) CFZ533 + MMF + corticosteroïden (n = 75) Arm 3: TAC + MMF + corticosteroïden (n = 50) Alle patiënten zullen inductietherapie krijgen: Basiliximab of Thymoglobulin (rATG). Cohort 2 - onderhoudspatiënten: Arm 1: CFZ533 30 mg/kg IV (dag 1) en vervolgens CFZ533 450 mg SC Q2W (vanaf Dag 15) + MMF/EC-MPS ± corticosteroïden (n = 75) Arm 2: TAC + MMF/EC-MPS ± corticosteroïden (n = 50)

Inschatting van belasting en risico

Studieduur: 5 jaar, 31 ziekenhuisbezoeken, 93 thuistoedieningen.

Bloeddruk, pols, temperatuur: 31x

Bloed en urine onderzoek: op elke (ziekenhuis)visite

Zwangerschapstest: op elk ziekenhuisbezoek en elke maand thuis

Nierbiopsie: Op D1 (back-table) in cohort 1; D1 cohort 2 (indien geen biopsie beschikbaar in eerste maand voor inclusie); Maand 12, Maand 60/End of Study en indien medisch vereist (bij verdenking rejectie).

ECG: 20x

Vragenlijsten (1 à 2): 3x

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannelijke of vrouwelijke patiënt * 18 jaar oud.
- Adequate vaccinatie
- Ontvangers van een primaire niertransplantatie van een hersendode donor (DBD), levende niet-gerelateerde of niet-HLA identieke levende verwante donor (cohort1).
- Ontvangers van een nier met een koude ischemietijd (CIT) <24 uur (cohort 1)
- Ontvangers die een primair transplantaat ontvingen 6 tot 24 maanden

voorafgaande aan deelname, behandeld met Tacrolimus + MMF/EC-MPS ± CS (Cohort 2)
- Patiënten met een huidige eGFR volgens de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) * 45 ml / min / 1.73m² (Cohort 2)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ontvangers van meervoudige orgaantransplantaties of een eerdere niertransplantatie (cohort 1 en 2)
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (cohort 1 en 2)
- Vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij gebruik wordt gemaakt van zeer effectieve anticonceptiemethoden tijdens de behandeling en tot 12 weken nadat de studiemedicatie is gestopt (cohort 1 en 2)
- Ontvangers van een orgaan van een donor na een cardiale dood (DCD) (cohort 1).
- Ontvanger van een orgaan van een HLA identieke levende verwante donor (cohort 1).
- Ontvangers van nieren van donoren die ouder zijn dan 65 jaar (cohort 1).
- Patiënten met een hoog immunologisch risico op afstoting (cohort 1)
- DSA binnen 12 weken voorafgaand aan de deelname (cohort 2)
- Actieve rejectie of een rejectie die in de 12 weken voor aanvang van deelname behandeling vereistte (cohort 2)
- Ernstige humorale en / of cellulaire rejectie (BANFF * IIb) in de 12 weken vóór aanvang van de deelname (cohort 2)
- Ontvangers van een donor die HIV, HBsAg or HCV positief is (cohort 1)
- Patiënten met een lichaamsgewicht <30 kg of >180kg (cohort 1 en 2)

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 31-01-2019
Aantal proefpersonen: 35
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CFZ533
Generieke naam: Iscalimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
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:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-12-2019
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:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
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:	16-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2021
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:	04-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2021
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:	31-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
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	EUCTR2017-003607-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03663335
CCMO	NL66119.078.18