

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van Cinryze® (C1-esteraseremmer [humane]) te evalueren voor de behandeling van acute antilichaamgemedieerde afstoting bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Gepubliceerd: 28-09-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Primair eindpunt: Om de werkzaamheid van Cinryze te evalueren, die als adjuvans bij plasmaferese, plasma-uitwisseling, of immunoabsorptie en sucrosevrije intraveneuze immunoglobuline (IVIg) intraveneus worden toegediend voor de behandeling van...

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Nieraandoeningen (excl. nefropathieën) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44758

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SHP616-302

### Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

niertransplantaat

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Shire

**Overige ondersteuning:** farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** acute antilichaamgemedieerde afstoting, Cinryze, niertransplantatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid: Percentage

proefpersonen met nieuwe of verergerde TGP op 6 maanden na het begin van de behandeling zoals bepaald aan de hand van Banff-criteria.

### Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid:

Percentage proefpersonen met transplantaatfalen door welke oorzaak dan ook

(d.w.z., terugval naar continue dialyse en/of verwijdering van het

niertransplantaat en/of klinische bepaling van stopzetting van de

transplantaatfunctie bij elke proefpersoon die een preventieve

niertransplantatie had gekregen vóór het opstarten van de dialyse) op 4 jaar na

behandeling van de eerste kwalificerende AMR-episode.

Secundaire werkzaamheidseindpunten vanaf opname in het onderzoek tot 6 maanden:

- Bepaling van de nierfunctie (eGFRMDRD) op 6 maanden
- Verandering in nierfunctie (eGFRMDRD) vanaf pre-AMR tot 6 maanden

- Verandering in nierfunctie (eGFRMDRD) vanaf screening tot 6 maanden
- Bepaling van proteïnurie (proteïne/creatinineratio in willekeurige urineportie) op 6 maanden
- Verandering in proteïnurie (proteïne/creatinineratio in willekeurige urineportie) vanaf screening tot 6 maanden
- Verandering in histopathologie volgens Banff-criteria vanaf pre-AMR tot 6 maanden
- Percentage proefpersonen met transplantaatfalen door alle oorzaken op 6 maanden

Secundaire werkzaamheidseindpunten vanaf opname in het onderzoek tot 4 jaar:

- Bepaling van de nierfunctie (eGFRMDRD) en verandering t.o.v. pre-AMR en screening op 1, 2, 3, en 4 jaar na de kwalificerende AMR-episode
- Bepaling van proteïnurie (proteïne/creatinineratio in willekeurige urineportie) en verandering t.o.v. screening op 1, 2, 3, en 4 jaar na de kwalificerende AMR-episode
- Percentage proefpersonen met transplantaatfalen vanwege AMR op 4 jaar
- Tijd tot transplantaatfalen door alle oorzaken
- Tijd tot transplantaatfalen door AMR
- Percentage proefpersonen met resolutie van de kwalificerende AMR-episodes
- Tijd tot resolutie van de AMR-episodes
- Percentage levende proefpersonen op 4 jaar
- Tijd tot sterfte door alle oorzaken

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Aangezien AMR resulteert in complementgemedieerde schade aan het transplantaat, veronderstelde de sponsor dat een complement-remmer zoals plasma-afgeleide C1-remmers (C1INH) effectief een allogeen niertransplantaat zou kunnen beschermen, terwijl de vermindering van DSA wordt bereikt met standaardzorg van plasmaferese, plasma-uitwisseling, of immunoabsorptie met sucrosevrije IVIg, hetgeen zou resulteren in minder schade aan de nieren op lange termijn en in langere overleving van de transplantaten. Voor meer informatie zie protocol rationale.

## Doel van het onderzoek

Primair eindpunt: Om de werkzaamheid van Cinryze te evalueren, die als adjuvans bij plasmaferese, plasma-uitwisseling, of immunoabsorptie en sucrosevrije intraveneuze immunoglobuline (IVIg) intraveneus worden toegediend voor de behandeling van antilichaamgemedieerde afstoting (antibody-mediated rejection, AMR) van het allogene niertransplantaat) bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, ten opzichte van het percentage proefpersonen dat op 6 maanden na het begin van de behandeling last krijgt van nieuwe of verergerde transplantaat glomerulopathie (TGP).

## Onderzoeksopzet

Het doel van dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, multinationale onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid van CINRYZE samen met protocolair voorgeschreven DSA-verminderingsbehandeling en sucrosevrije IVIg voor de behandeling van acute AMR bij ontvangers van een niertransplantaat te beoordelen. De proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek hebben een niertransplantaat ontvangen met een toereikende functie, gedefinieerd als een pre-AMR baseline eGFRMDRD (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid berekend op basis van de formule van de \*Modification of diet in renal disease\*) van  $\leq 20$  ml/min/1,72m<sup>2</sup> als de kwalificerende AMR-episode  $\leq 21$  dagen na transplantatie optreedt, of een pre-AMR baseline eGFRMDRD van  $\geq 30$  ml/min/1,72m<sup>2</sup> als de kwalificerende AMR-episode  $> 21$  dagen na transplantatie optreedt. De pre-AMR baseline eGFRMDRD is de hoogste waarde die na de niertransplantatie en binnen 30 dagen voorafgaand aan de kwalificerende AMR-episode verkregen is. Als er meer dan 1 eGFRMDRD-waarde beschikbaar is, dan wordt het gemiddelde van de 2 hoogste waarden (met een interval van ten minste 1 dag en beide voorafgaand aan de AMR-episode) gebruikt als de pre-AMR baselinewaarde. Als er in de 30 dagen voorafgaand aan de kwalificerende AMR-episode geen eGFRMDRD-waarde is bepaald, dan kan deze beoordeeld worden over een periode van 60 dagen.

De kwalificerende episode van door biopsie aangetoonde AMR wordt gedefinieerd aan de hand van de Banff-criteria uit 2013, waarbij bewijs moet zijn van circulerend DSA. Zodra de kwalificerende AMR-episode optreedt, wordt de proefpersoon opgenomen in een screeningsperiode, waarin aanvullende beoordelingen plaatsvinden op de onderzoekslocatie om te bepalen of de proefpersoon in aanmerking komt voor deelname. Tijdens deze screeningsperiode moet de eerste eGFRMDRD-waarde worden gebruikt die is verkregen na de kwalificerende biopsie. Objectglaasjes en afbeeldingen (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, EM) van de biopsie worden opgestuurd naar een onafhankelijk, geblindeerde Endpoint Adjudication Committee (EAC) voor bevestiging van AMR. Proefpersonen uit alle centra worden gestratificeerd naar (1) levende vs. overleden donor, en (2) ernst van acute AMR zoals gedefinieerd door de eGFRMDRD-waarde bij screening ( $\leq 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor ernstig of  $>15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor licht tot matig). Er moet zo snel mogelijk maar binnen 7 dagen na de biopsie begonnen worden met behandeling met CINRYZE of placebo. Behandelduur is 25 dagen en follow-up periode kan tot 48 maanden duren.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

- Cinryze: een initiële intraveneuze (IV) infusie van 5000 E Cinryze op dag 1, gevolgd door 2500 E Cinryze IV op de dagen 3, 5, 7, 9, 11 en 13
- Placebo (0,9% natriumchloride voor infusie): een IV infusie op de dagen 1, 3, 5, 7, 9, 11, en 13 (100 ml)

### **Inschatting van belasting en risico**

De patienten zullen in het kader van deze studie de volgende onderzoeken ondergaan:

- lichamelijk onderzoek: 2x\*
- onderzoek onderste extremiteiten: 8x\*
- ECG: 2x
- zwangerschapstest: 2x\*
- bloedafname: zie E6.
- nierbiopsie: 2x\*
- vragenlijst: 11x

\* in het geval van een nieuwe AMR, wordt een subset van de screeningsprocedures herhaald voor patienten die in aanmerking komen voor herhaalde behandeling.

CINRYZE® wordt bereid uit menselijke bloedvoorraden en kan daarom ziekteveroorzakende virussen bevatten (bijvoorbeeld: hiv en de virussen van hepatitis C en gekkekoelienziekte of de ziekte van Creutzfeldt-Jakob [CJD-agens]).

Het actieve bestanddeel in CINRYZE® is een eiwit dat abnormale bloedstolling (trombose) kan veroorzaken.

Hoofdpijn, infecties van de bovenste luchtwegen en sinusitis, hoge

bloedsuikergehalten, brandend gevoel in de ader, opvliegers, hoesten, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, zwelling van gewrichten, gewrichtspijn, spierpijn, koorts zijn ook gemeld in verband met het intraveneuze (d.w.z. in een ader) gebruik van CINRYZE®.

## Contactpersonen

### Publiek

Shire

One Kingdom St 9th floor paddington  
London W26BD  
GB

### Wetenschappelijk

Shire

One Kingdom St 9th floor paddington  
London W26BD  
GB

## 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. De proefpersoon is  $\geq 18$  en  $\leq 70$  jaar.
2. De proefpersoon weegt  $\geq 45$  kg met een body mass index (BMI)  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> bij screening.
3. De proefpersoon heeft geïdentificeerde HLA DSA ten tijde van de diagnose van AMR. Als verwacht wordt dat de lokale DSA-resultaten niet beschikbaar zullen zijn binnen de screeningsperiode, dan kunnen eerder verkregen lokale DSA-resultaten gebruikt worden om te beoordelen of de proefpersoon in aanmerking komt voor deelname, mits deze resultaten verkregen zijn na de niertransplantatie en binnen 30 dagen voorafgaand aan de kwalificerende AMR-episode. Hoe dan ook moet er ten tijde van de diagnose AMR nog een lokale DSA-test uitgevoerd worden.
4. De proefpersoon krijgt een eerste kwalificerende AMR-episode in het huidige renale allotransplantaat tussen 72 uur en 12 maanden na transplantatie, aangetoond met een niertransplantaatbiopsie waaruit infiltratie van neutrofielen/monocyten blijkt in de peritubulaire capillairen en/of glomeruli met of zonder bewijs van C4d door immunohistopathologie volgens de Banff-criteria voor AMR uit 2013.
5. De proefpersoon heeft een toereikende nierfunctie bereikt, gedefinieerd als: pre-AMR eGFRMDRD baselinewaarde  $\geq 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor kwalificerende AMR-episodes die  $\leq 21$  dagen na transplantatie optreden of een pre-AMR eGFRMDRD baselinewaarde  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> voor kwalificerende AMR-episodes die  $> 21$  dagen na transplantatie optreden. De pre-AMR baseline eGFRMDRD is de hoogste waarde die na de niertransplantatie en binnen 30 dagen voorafgaand aan de kwalificerende AMR-episode verkregen is. Als er meer dan één eGFRMDRD-waarde beschikbaar is, dan wordt het gemiddelde van de 2 hoogste waarden (met een interval van ten minste 1 dag en beide voorafgaand aan de AMR-episode) gebruikt als de pre-AMR baselinewaarde. Als er in de 30 dagen voorafgaand aan de biopsie geen eGFRMDRD-waarde is bepaald, dan kan deze beoordeeld worden over een periode van 60 dagen.
6. De proefpersoon ontvangt de eerste dosering met onderzoeksproduct ten minste 7 dagen na de niertransplantatie en binnen 7 dagen na de AMR-positieve, kwalificerende niertransplantaatbiopsie.
7. De proefpersoon is geïnformeerd over de aard van het onderzoek en geeft schriftelijke toestemming voorafgaand aan uitvoering van alle onderzoeksspecifieke procedures.
8. In het geval van een vrouwelijke, vruchtbare proefpersoon: de proefpersoon heeft een negatieve zwangerschapstest in urine die bevestigd wordt met een negatieve bèta-humaan choriongonadotrofine zwangerschapstest in serum tijdens het screeningsbezoek, en een negatieve zwangerschapstest in urine tijdens het bezoek op dag 1.
9. De proefpersoon stemt in met het nemen van alle protocollair van toepassing zijnde anticonceptiemethoden.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. De proefpersoon heeft een pediatrische en bloc-niertransplantatie ondergaan.
2. De proefpersoon heeft primaire focale segmentale glomerulosclerose, snel verergerende

glomerulonefritis, membrano-proliferatieve glomerulonefritis type 1 (waaronder C3-glomerulopathie), 'dense deposit disease' of trombotische microangiopathie als oorzaak van het falen van de eigen nier.

3. De proefpersoon heeft een eerdere of gelijktijdige niet-renale solide orgaantransplantatie of hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan of heeft meer dan 2 voltooide niertransplantatieprocedures ondergaan (opmerking: 1 dubbele niertransplantatieprocedure wordt als 1 procedure beschouwd).

4. De proefpersoon heeft een bekende neoplastische laesie in het getransplanteerde allotransplantaat.

5. De proefpersoon heeft een langdurige infectie die een gecompromitteerde hemodynamiek tot gevolg heeft, of heeft een chirurgische of medische aandoening die, volgens de onderzoeker en/of medical monitor, een nadelige invloed zou kunnen hebben op de toediening van onderzoeksproduct of de interpretatie van de onderzoeksresultaten, of die de veiligheid van de patiënt in gevaar zou kunnen brengen. Hieronder vallen onder andere (zoals vastgesteld door de transplantatiechirurg en gedocumenteerd in het operatierapport) grote technische complicaties van de nierarterie of nierader, of uretero-anastomose.

6. De proefpersoon krijgt langdurige behandeling voor een infectie met het hepatitis C-virus (HCV).

7. De proefpersoon heeft een myocardinfarct (MI) gehad in de afgelopen 6 maanden en/of wordt ten tijde van de screening behandeld met anticoagulants en/of bloedverdunners (exclusief aspirine) voor een eerder myocardinfarct.

8. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van abnormale bloedingen of stolling, (afgezien van een voorgeschiedenis van een verstopt toegangspunt voor hemodialyse of oppervlakkige tromboflebitis in de afwezigheid van medisch bevestigde coagulopathie) of een coagulopathie (gedocumenteerd of klinisch verdacht). Bijvoorbeeld een patient zal geexcludeerd moeten worden bij een geschiedenis van een niertransplantaat met een arteriele of veneuze trombose, longembolie, ischemische cerebrovasculair accident (beroerte), transiënte ischemische aanval (TIA) gehad, of grote vaten trombose.

9. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van een allergische reactie op CINRYZE of andere bloedproducten.

10. De proefpersoon heeft een wijziging gehad in androgeentherapie (bijv. danazol, oxandrolon, stanozolol, testosteron), tranexaminezuur, epsilon-aminocapronzuur of andere fibrinolytica in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering met onderzoeksproduct.

11. De proefpersoon heeft deelgenomen aan de actieve doseringsfase van een onderzoek naar een ander onderzoeksgeneesmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan dosering met onderzoeksproduct.

12. De proefpersoon heeft een van de volgende lokale laboratoriumwaardes gerapporteerd voorafgaand aan dosering met onderzoeksproduct:

- Binnen 24 uur voorafgaand aan dosering van de proefpersoon: WBC-telling  $<0,5 \times 10^9/l$  of  $>20 \times 10^9/l$  (de waarde van  $>20 \times 10^9/l$  moet worden uitgesloten indien verkregen tijdens behandeling met steroïden)

- Binnen 24 uur voorafgaand aan dosering: bloedplaatjestelling  $<25 \times 10^9/l$  of  $>600 \times 10^9/l$

13. De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.

14. De proefpersoon heeft binnen 1 maand voorafgaand aan de eerste dosering met onderzoeksproduct een van de volgende middelen gekregen:

- Sucrosebevattende IVIg

- Een C1INH (uit plasma afgeleid [bijv. CINRYZE®, Berinert®, Ceter®] of recombinant [bijv.



Rhucin® ])

- Eculizumab (Soliris®)
- Ecallantide (Kalbitor®)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 19-03-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 7                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Cinryze                                          |
| Generieke naam: | complement C1 esterase inhibitor                 |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 28-09-2015       |
| Soort:          | Eerste indiening |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 08-03-2016                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-04-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 02-05-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 02-11-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 16-11-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-08-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 29-08-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 15-01-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 07-03-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 26-02-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 09-04-2019                                                          |
| 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) |

## 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  | EUCTR2015-000726-11-NL |
| CCMO     | NL53808.078.15         |

## Resultaten

Datum resultaten gemeld: 27-05-2020

**Datum eerste publicatie onderzoek**

01-01-1900