

Een open-label, fase 2, Proof of Concept studie bij patiënten met C3-glomerulopathie (C3G) of immuuncomplex membranoproliferatieve glomerulonefritis (IC-MPGN) behandeld met ACH-0144471.

Gepubliceerd: 18-07-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het beoordelen van de doeltreffendheid van 12 maanden oraal ACH-0144471 bij deelnemers met C3G of IC-MPGN op basis van histologische scores en proteïnurie De secundaire doelen van deze studie zijn:* Het beoordelen van het klinische effect van 12...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50417

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N/A

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

C3 glomerulopathieën, Dense Deposit Disease, nierziekte, ziekte van het complement systeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Achillion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Achillion Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C3-glomerulopathie, Immuuncomplex membranoproliferatieve glomerulonefritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten voor doeltreffendheid:

- * Verandering in biopsie ten opzichte van de baseline, op basis van een score welke veranderingen in activiteitsindex en C3-kleuring bevat, aan het einde van de 12 maanden behandeling
- * Aantal en percentage deelnemers met een vermindering in proteïnurie ten opzichte van baseline aan het eind van 12 maanden behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor doeltreffendheid:

- * Aantal en percentage deelnemers met een significante (*25%) toename in eGFR ten opzichte van baseline aan het eind van 12 maanden behandeling
- * Verandering en procentuele verandering ten opzichte van baseline in proteïnurie en eGFR gedurende de 12 maanden behandeling voor alle deelnemers
- * Verandering en procentuele verandering ten opzichte van baseline in eGFR gedurende de 12 maanden behandeling voor deelnemers die aan het eGFR-inclusie criterium voldoen bij de start van het onderzoek
- * Beschrijvende analyse van de GFR-helling gedurende de behandelingsperiode van

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Only available in English version of the protocol.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de doeltreffendheid van 12 maanden oraal ACH-0144471 bij deelnemers met C3G of IC-MPGN op basis van histologische scores en proteïnurie

De secundaire doelen van deze studie zijn:

- * Het beoordelen van het klinische effect van 12 maanden oraal ACH-0144471 bij deelnemers met C3G of IC-MPGN op basis van een significante verbetering in de helling van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ten opzichte van de baseline gedurende 12 maanden
- * Het beoordelen de verbetering in eGFR na behandeling met ACH-0144471
- * Waar beschikbaar, het beoordelen van de verandering in gemeten (m) eGFR ten opzichte van de baseline aan het einde van een 12 maanden durende behandeling met ACH-0144471
- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van t ACH-0144471 bij deelnemers met C3G of IC-MPGN door het beoordelen van ernstige bijwerkingen (SAE's)

Onderzoeksopzet

(summary translation from synopsis)

Dit is een openlabel onderzoek waarin alle deelnemers actieve behandeling ontvangen met ACH-0144471 gedurende ongeveer 24 maanden. Het onderzoek zal ongeveer 20 deelnemers inschrijven met door een biopsie bevestigde C3G of IC-MPGN, 12 jaar of ouder, die geen niertransplantatie hebben ondergaan. Deelnemers die ACH471-201 hebben voltooid, komen in aanmerking om deel te nemen, zolang ze niet voldoen aan een van de exclusiecriteria.

Voor alle deelnemers wordt de geschiktheid gebaseerd op de resultaten van het geschiktheidsonderzoek bij de screening. Zodra de geschiktheid is bevestigd, kunnen er regelingen worden getroffen voor een nierbiopsie (indien nodig om de diagnose te bevestigen of om een baseline vast te stellen voor volwassen deelnemers die ervoor kiezen om deel te nemen aan het deelonderzoek met nierbiopsie) en/of vaccinaties, zoals hieronder besproken. Er worden geen biopsies gedaan bij deelnemers jonger dan 18 jaar (tenzij is vastgesteld dat

een biopsie klinisch is geïndiceerd door de behandelende arts), of bij deelnemers bij wie een biopsie gecontra-indiceerd is. Het eerste screeningsbezoek moet niet meer dan 75 dagen vóór de eerste doseringsdatum plaatsvinden.

Alle deelnemers moeten gevaccineerd zijn tegen Haemophilus influenzae (H. influenzae), Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae), en Neisseria meningitidis (N. meningitidis) volgens de richtlijnen van de adviescommissie voor immunisatie (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), zoals beschreven in rubriek 6.4, om het risico op ernstige infectie met een ingekapseld organisme te minimaliseren, tenzij anderszins aanbevolen door lokale vaccinatierichtlijnen of uitgesloten door licenties of beschikbaarheid. De hoofdonderzoeker kan extra profylactische maatregelen nemen, waaronder het gebruik van profylactische antibiotica, indien dat wenselijk wordt geacht door lokale klinische praktijk en/of richtlijnen voor de behandeling met een complementremmer.

De startdosis is 100 mg ACH-0144471 t.i.d., voor een totale dagelijkse dosis van 300 mg. Na 2 weken behandeling wordt de dosering verhoogd tot 200 mg t.i.d. (of 150 mg t.i.d. voor deelnemers minder dan 60 kg). Extra doses kunnen worden onderzocht indien ondersteund door data uit dit onderzoek of uit andere klinische onderzoeken. Na het stopzetten van de behandeling, ongeacht de timing of redenen voor het stopzetten, is een afbouwperiode van 6 dagen vereist tenzij de hoofdonderzoeker vaststelt dat deze afbouwperiode een risico vormt voor de deelnemer. De afbouwperiode is ingesteld om het theoretische risico op een duidelijke toename of rebound in complementactiviteit te voorkomen, zoals beschreven in rubriek 5.1.1.

Nierbiopsies en deelonderzoek nierbiopsies

Deelnemers moeten een door een biopsie bevestigde primaire C3G of IC-MPGN hebben. Dit kan een historische biopsie zijn. Als er geen historische biopsie beschikbaar is, dient een nierbiopsie te worden uitgevoerd tijdens de screeningsperiode, en de resultaten moeten beschikbaar en gecontroleerd zijn vóór de eerste dosis ACH-0144471. De biopsie wordt verkregen bij de deelnemers bij 12 maanden (week 52) indien ouder dan 18 jaar en zonder contra-indicaties. Een deelonderzoek wordt uitgevoerd om de effecten van ACH-0144471 te beoordelen op de nierpathologie; deelname aan dit onderzoek is niet verplicht. Voor deelnemers in het deelonderzoek nierbiopsie worden biopsies verkregen voorafgaand aan de dosis na ongeveer 6 en/of 24 maanden. Als er ongeacht de reden extra nierbiopsies nodig zijn (bijv. voor een klinische indicatie), dan wordt alles in het werk gesteld om deze biopsiemonsters en -resultaten beschikbaar te maken voor beoordeling door het centrale pathologielaboratorium.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Only available in English version of the protocol.

Inschatting van belasting en risico

Only available in English version of the protocol.

Contactpersonen

Publiek

Achillion Pharmaceuticals

1117 Sentry Parkway West, VEVA Building #14 suite 200
Blue Bell PA 19422
US

Wetenschappelijk

Achillion Pharmaceuticals

1117 Sentry Parkway West, VEVA Building #14 suite 200
Blue Bell PA 19422
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Elke deelnemer moet voldoen aan de volgende criteria om in dit onderzoek te worden ingeschreven:

1. Moet het onderzoek C3G Proof of Mechanism (POM) (ACH471-201) hebben voltooid (deelname aan het lange termijn follow-up gedeelte van ACH471-201 is niet vereist),

OF

Moet voldoen aan alle volgende criteria:

a. Moet een door een biopsie bevestigde primaire C3G of IC-MPGN hebben
b. Moet klinisch bewijs hebben van bestaande ziekte op basis van significante proteïnurie (gedefinieerd als ≥ 500 mg/dag eiwit in 24 uur urine) die toe te schrijven is aan C3G-ziekte of IC-MPGN naar de mening van de hoofdonderzoeker, en aanwezig voorafgaand aan deelname in het onderzoek en bevestigd tijdens screening.

c. Als er een biopsie vóór de behandeling is verkregen, of als er een historische biopsie beschikbaar is voor controle, moet het niet meer dan 50% globale fibrose hebben en niet meer dan 50% glomeruli met cellulaire sikkels.

d. Moet 12 jaar of ouder zijn en in staat zijn tabletten door te slikken

2. Bij gebruik van corticosteroïden, antihypertensiva, anti-proteïnurie medicatie (bijv. ACE-remmers of angiotensine receptorblokkers [ARB's]), of mycofenolaat mofetil (MMF), moet ten minste 2 weken vóór de screening een stabiele dosis zijn gebruikt.

3. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het gebruik van een aanvaardbare anticonceptiemethode (zoals gedefinieerd in rubriek 5.5.5) vanaf de datum van ondertekening van de geïnformeerde toestemming tot de eerste dag van het toedienen (dag 1) en moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve vorm van anticonceptie (zoals gedefinieerd in rubriek 5.5.5) vanaf de eerste dag van het toedienen tot 30 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten ook een negatieve zwangerschapstest op serum hebben tijdens de screening en een negatieve zwangerschapstest op urine op dag 1. Vrouwelijke deelnemers die niet in de vruchtbare leeftijd zijn, hoeven geen anticonceptiemethode te gebruiken.

4. Mannelijke deelnemers die niet steriel zijn, moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve vorm van anticonceptie (zoals gedefinieerd in rubriek 5.5.5) met hun partner(s) in de vruchtbare leeftijd vanaf de eerste dag van het toedienen tot 90 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Mannelijke deelnemers die chirurgisch steriel zijn, hoeven geen extra anticonceptie te gebruiken. Mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen om geen sperma te doneren terwijl ze in het onderzoek zijn ingeschreven en tot 90 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

5. Volwassen deelnemers moeten in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en adolescente deelnemers moeten in staat zijn om schriftelijke instemming te geven. Alle deelnemers moeten bereid zijn en in staat zijn om te voldoen aan de vereisten en beperkingen die vermeld staan in het toestemmingsformulier en met alle procedures in het protocol, waaronder het bezoekschema, het behandelingsplan, het schema voor laboratoriumonderzoek en andere onderzoeksprocedures.

6. Moeten up-to-date zijn met routinematige vaccinaties of bereid zijn om up-to-date te worden gebracht, op basis van lokale richtlijnen

7. Moeten toegang hebben tot spoedeisende medische zorg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers die aan één van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

1. Hebben een voorgeschiedenis van een transplantatie van een groot orgaan (bijv. hart, long en lever) of transplantatie van hematopoietische stamcellen/beenmerg
2. Hebben een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een klinisch relevante comorbiditeit waardoor de deelnemer ongepast zou zijn voor het onderzoek (bijv. een comorbiditeit die waarschijnlijk zal resulteren in verslechtering van de conditie van de deelnemer, de veiligheid van de deelnemer tijdens het onderzoek zal aantasten, of de resultaten van het onderzoek zal verstoren) naar mening van de hoofdonderzoeker.
3. Hebben een geschatte GFR van <30 ml/min/1,73 m² op het moment van de screening of wanneer dan ook in de voorgaande vier weken
4. Zijn een ontvanger van een niertransplantaat of krijgen een niervervangende behandeling
5. Hebben andere nieraandoeningen die de interpretatie van het onderzoek zouden verstoren
6. Hebben bewijs van monoklonale gammopathie van onduidelijk belang (MGUS), infecties, maligniteit, auto-immuunziekten, of andere aandoeningen waarvan C3G of IC-MPGN secundair is
7. Zijn gediagnosticeerd met of tonen bewijs van hepatobiliaire cholestase
8. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven, of van plan zijn om tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na het toedienen van ACH-0144471 zwanger te worden, of deelnemers met een vrouwelijke partner die zwanger is, borstvoeding geeft, of van plan is om tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na het toedienen van ACH-0144471 zwanger te worden
9. Hebben een voorgeschiedenis van febrile ziekte, een lichaamstemperatuur $<38^{\circ}\text{C}$, of ander bewijs van een klinisch significante actieve infectie, binnen 14 dagen vóór het toedienen van ACH-0144471
10. Hebben bewijs van humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-infectie of actieve hepatitis C-infectie bij de screening
11. Hebben een voorgeschiedenis van meningokokkeninfectie in het voorgaande jaar
12. Hebben een voorgeschiedenis van hypersensitiviteitsreacties op veelgebruikte antibiotica, waaronder bèta-lactams, penicilline, aminopenicillinen, fluorchinolonen, cefalosporinen en carbapenemen, die naar de mening van de onderzoeker en/of een ziektedeskundige die gekwalificeerd is in immunologie of infectieziekten, het moeilijk zou maken om ofwel empirische antibioticumbehandeling op de juiste wijze te bieden of een actieve infectie te behandelen.
13. Hebben in de voorgaande 30 dagen deelgenomen aan een klinisch onderzoek

waarbij een onderzoeksgeneesmiddel werd toegediend, of binnen 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, de langste periode geldt hier, voorafgaand aan de eerste dosis van ACH-0144471

14. Hebben in de 50 dagen vóór de eerste dosis van ACH-0144471 eculizumab ontvangen met gelijk welke dosis of interval

15. Hebben binnen 2 weken vóór de eerste dosis van ACH-0144471 tacrolimus of cyclosporine ontvangen

16. Hebben een 12 kanaals ECG met een QTcF >450 msec voor mannen of >470 msec voor vrouwen, of hebben ecg-bevindingen die, naar de mening van de hoofdonderzoeker, de deelnemer onnodig in gevaar zou kunnen brengen

17. Hebben in de 2 weken vóór de eerste dosis van ACH-0144471 een geneesmiddel ontvangen waarvan bekend is dat het het QTc-interval verlengt en dat, naar de mening van de hoofdonderzoeker, de deelnemer onnodig in gevaar zou kunnen brengen

18. Hebben een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening:

* Alaninetransaminase (ALT) > bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN)

* Aspartaataminotransferase (AST) > ULN

* Absoluut aantal neutrofielen (ANC) <1.000/ μ l

* Totaal bilirubine >1,5 x ULN

* Indirect bilirubine > ULN

* Een afwijkende laboratoriumwaarde die, naar de mening van de hoofdonderzoeker, de deelnemer ongeschikt zou maken voor het onderzoek

19. Zijn ongeacht de reden niet bereid of niet in staat om te voldoen aan het onderzoeksprotocol

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-02-2019
Aantal proefpersonen:	3

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ACH-0144471

Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020

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
EudraCT	EUCTR2017-002674-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03459443
CCMO	NL64457.091.18