

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab bij volwassen deelnemers met proliferatieve lupus nefritis (LN) of immunoglobuline A-nefropathie (IgAN)

Gepubliceerd: 25-02-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507977-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om de werkzaamheid van ravulizumab te evalueren in vergelijking met placebo om proteïnurie te verminderen bij volwassenen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALXN1210-NEPH-202

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Nierziekte, ziekte van Berger

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunoglobuline A-nefropathie (IgAN), Lupus Nefritis (LN)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-Percentage verandering in proteïnurie

Secundaire uitkomstmaten

Gemeenschappelijk voor beide ziektecohorten: - Percentage verandering in proteïnurie - Verandering van baseline in eGFR Voor LN: - Percentage deelnemers dat voldoet aan de criteria voor complete nierrespons - Percentage deelnemers dat voldoet aan de criteria voor gedeeltelijke nierrespons - Tijd tot UPCR (verhouding urine-eiwit tot creatinine) $<0,5$ g / g - Percentage deelnemers dat de corticosteroiden afbouwt tot 7,5 mg / dag - Percentage deelnemers met nierflare - Percentage deelnemers met Extrarenale SLE (Systemische Lupus Erythematosus) Flare Percentage deelnemers met suboptimale respons tot en met week 50 Voor IgAN: - Percentage deelnemers dat voldoet aan de criteria voor gedeeltelijke kwijtschelding

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lupus-nefritis komt voor bij ongeveer 50% van de patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE), een auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door verlies van tolerantie voor zelfantigenen, de productie van auto-antilichamen en afzetting van complement-fixerende immuuncomplexen (IC's) in beschadigde weefsels

(Bao, 2015). De diagnose van LN wordt bepaald door nierbiopsie volgens de nomenclatuur en classificatie van de International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN / RPS) van 2018, herzien op basis van het rapport uit 2003 (Bajema, 2018; Markowitz, 2007). In totaal zijn er 6 klassen van LN: klassen I tot en met VI (Markowitz, 2007). De subgroep van patiënten met SLE die LN ontwikkelen, heeft de slechtste prognose (Hoover, 2016). Lupus-nefritis die leidt tot CKD is een onafhankelijke belangrijke risicofactor voor algehele mortaliteit en morbiditeit toegeschreven aan cardiovasculaire aandoeningen en septische shock. Met de huidige inductie- en onderhoudstherapieën is de mortaliteit na 5 jaar ongeveer 20% en het risico op het ontwikkelen van ESRD na 5, 10 en 15 jaar respectievelijk 11%, 17% en 22% (Mageau, 2019). Herhaling van LN na behandeling (nieraanval) treedt binnen op 1 jaar bij tot 25% van de patiënten en wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op progressie van chronische nierziekte (Almaani, 2017).

De pathofysiologie van LN omvat meerdere overlappende routes waarbij complement dient als mediator van een abnormale immuunrespons (Bao, 2015; Pickering, 2000; Schur, 1988). De terminale complement componenten (C5a en terminale complement complex [C5b-9]) triggeren acuut

cellulaire ontstekingsreacties door activering van interleukine- en cytokinesignalering. Complement dient ook om immunoglobulinen en IC's in de nier te fixeren. In feite zijn complement- en complement-splitproducten een prominente histologische bevinding in nierbiopsieën van LN (Biesecker, 1981; Wilson, 2019). Serumniveaus van deze auto-immuun- en complementaire biomarkers zijn gekoppeld aan ziekteactiviteit (Birmingham, 2015; Dall'Era, 2011).

Verlagingen in complementcomponenten 3, 4 en 1q (C3, C4 en C1q) worden geassocieerd met de novo LN- en LN-fakkels. Evenzo correleren niveaus van complementbiomarkers met ziekteactiviteit bij SLE (Kim, 2019). Herstel van complementregulatie kan de nierrespons verbeteren door acute ontstekingsremmende effecten en blijvende effecten op IC-afzetting in de nier. Anti-C5-therapie is dus veelbelovend voor zowel inductiebehandeling voor actieve proliferatieve LN als onderhoudsbehandeling van chronische LN.

Het American College of Rheumatology (ACR), en gezamenlijke aanbevelingen van de European League Against Rheumatism (EULAR) en European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), bevelen immunosuppressiebehandeling aan voor klasse III,

IV, III / V en IV / V LN ook wel "proliferatieve" LN genoemd (Bertsias, 2012).

De richtlijnen zijn het eens over inductiebehandeling met glucocorticoïden plus mycofenolaatmofetil (MMF) of cyclofosfamide. Voor onderhoudstherapie komen de richtlijnen voor MMF of azathioprine overeen met of zonder lage dosis glucocorticoïden. Bij patiënten met LN is het

belangrijkste doel van de therapie het voorkomen van progressie van chronische nierziekte, ESRD en overlijden. Het niet bereiken van remissie, in het bijzonder volledige remissie, is een van de belangrijkste risicofactoren voor progressie van nierziekte. Dus op korte termijn volledige en gedeeltelijke nierremissies worden gebruikt om de werkzaamheid van standaardzorg en nieuwe therapieën te beoordelen. Na 6 tot 12 maanden behandeling bereikt echter slechts 10% tot 40% van de patiënten een complete renale respons (CRR) met standaardzorg (Parikh, 2016).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507977-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om de werkzaamheid van ravulizumab te evalueren in vergelijking met placebo om proteïnurie te verminderen bij volwassen deelnemers met LN of IgAN

Onderzoeksopzet

Onderzoek ALXN1210-NEPH-202 is een fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met ravulizumab als aanvulling op achtergrondtherapie die consistent is met de standaardbehandeling bij 120 volwassen deelnemers (18 tot 75 jaar) met LN of IgAN. Alle deelnemers moeten naïef zijn als aanvulling op de behandeling met remmers en een diagnose hebben van LN met een actieve opvlamming of IgAN op basis van nierbiopsie, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 30 ml / min / 1,73 m² en proteïnurie [gedefinieerd als urine-eiwit tot creatinineverhouding (UPCR) ≥ 1 g / g uit eⁿ 24-uurs urinecollectie (LN-cohort) of als gemiddeld eiwit ≥ 1 g / 24-uur uit 2 geldige 24-uurs-verzamelingen (IgAN-cohort)]. Deelnemers aan het IgAN-cohort moeten zijn behandeld met stabiele doses van het maximaal getolereerde renine-angiotensinesysteem (RAS) -remmende medicatie en een gecontroleerde, stabiele bloeddruk ($<140/90$ mmHg) gedurende ≥ 3 maanden voorafgaand aan de screening. Ongeveer 60 deelnemers in elk ziektecohort zullen willekeurig worden toegewezen in een verhouding van 2: 1 om ravulizumab of placebo te krijgen (40 ravulizumab, 20 placebo). Randomisatie wordt gestratificeerd op basis van de vraag of de inductiebehandeling met corticosteroiden is gestart voorafgaand aan de screening of tijdens de Screeningsperiode voor deelnemers aan het LN-cohort en door gemiddelde proteïnurie (1 tot 2 g / dag versus > 2 g / dag) van 2 geldige 24-uurs urinecollecties tijdens de screeningperiode voor deelnemers aan het IgAN-cohort. Het onderzoek bestaat uit een screeningperiode van maximaal 6 weken, een initiële evaluatieperiode van 26 weken, een verlengingsperiode van 24 weken en een follow-upperiode van 36 weken na de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ravulizumab is geformuleerd met een pH van 7,0 en wordt geleverd in flacons voor eenmalig gebruik van 30 ml. Elke flacon met ravulizumab bevat 300 mg ravulizumab (10 mg / ml) in 10 mM natriumfosfaat, 150 mM natriumchloride, 0,02% polysorbaat 80 en water voor injectie. Het vergelijkingsproduct (placebo) is geformuleerd als een bijpassende steriele, heldere, kleurloze oplossing met dezelfde buffer componenten, maar zonder actief ingrediënt. Het doseringsregime bestaat uit een oplaaddosis gevolgd door een onderhoudsdosering die q8w wordt toegediend. De onderhoudsdosering wordt gestart 2 weken na toediening van de oplaaddosis. Dosering op basis van gewicht zal gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht van de deelnemer geregistreerd op de dag van de infusie bezoek. Als het gewicht op de dag van de infusie niet kan worden bepaald, mag het gewicht dat tijdens het meest recente voorafgaande studiebezoek is geregistreerd, worden gebruikt. Tijdens de initiële evaluatieperiode (dag 1 tot en met week 26) worden de deelnemers in elk cohort 2: 1 gerandomiseerd om geblindeerde doses ravulizumab of placebo te ontvangen. - Ravulizumab-groep: deelnemers krijgen een geblindeerde oplaaddosis ravulizumab via IV-infusie op dag 1, gevolgd door een geblindeerde onderhoudsdosis in week 2 en daarna q8w tot het einde van de initiële evaluatieperiode - Deelnemers aan de placebogroep zullen een geblindeerde bijpassende placebodosi s ontvangen via IV-infusie op dag 1, gevolgd door een geblindeerde bijpassende placebodosi s in week 2, daarna q8w tot het einde van de initiële evaluatieperiode. Tijdens de verlengingsperiode (week 26 tot en met week 50) gaan deelnemers aan het LN-cohort door met hetzelfde onderhoudsregime. In het IgAN-cohort zullen deelnemers in de placebogroep overschakelen naar een geblindeerde oplaaddosis ravulizumab in week 26 en deelnemers aan de ravulizumabgroep zullen een geblindeerde dosi s ravulizumab krijgen van 900 mg in week 26. Vanaf week 28 krijgen alle deelnemers aan het IgAN-cohort ontvangt tot het einde van de verlengingsperiode open-label, op gewicht gebaseerde doses ravulizumab (tabel 9) q8w.

Inschatting van belasting en risico

- De studie duurt in totaal ongeveer 86 weken.
- Extra bezoeken aan het ziekenhuis
- Extra fysieke onderzoeken en zwangerschapstesten
- Er wordt ongeveer 468 ml bloed afgenomen. Deze hoeveelheid levert geen problemen op (ter vergelijking: een bloeddonatie omvat 500 ml bloedonderzoeken. Mogelijke bijwerkingen van bloedafname zijn flauwvallen, verwardheid, een zere plek en een gevoelig gebied op de injectieplaats en, in zeldzame gevallen, een infectie.
- Meningokokkeninfectie: Patiënten die het onderzoeksmiddel krijgen, zelfs na een enkele dosi s, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige infecties veroorzaakt door de bacterie Neisseria meningitidis. De infectie kan de weefsels rondom de hersenen en het ruggenmerg aantasten (meningokokkenmeningitis) of kan zich in het bloed ontwikkelen (meningokokkensepsis). Meningokokkeninfecties kunnen snel levensbedreigend of fataal worden. Het is erg belangrijk dat de infectie vroegtijdig wordt gediagnosticeerd en behandeld. Als patiënten niet onlangs zijn gevaccineerd, krijgen ze een vaccin ter bescherming tegen de bacteriën die meningokokkeninfecties veroorzaken. Vaccinatie alleen is mogelijk niet voldoende om infectie met Neisseria meningitidis te voorkomen. De

onderzoeksarts kan ook antibiotica voorschrijven om patiënten tegen infectie te beschermen.

-Mogelijke uitslag of oppervlakkige irritatie van de huid door de ECG-stickers.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Blvd. 121
Boston 02210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Blvd. 121
Boston 02210
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Gemeenschappelijk voor beide ziektecohorten: - 18 - 75 jaar oud - Protei*nurie
>= 1 (g / d of g / g) - Gevaccineerd tegen meningokokkeninfectie - Gevaccineerd
tegen Haemophilus influenzae type b (Hib) en Streptococcus pneumoniae Voor

LN-cohort: - Diagnose van actieve focale of diffuse proliferatieve LN Klasse III of IV - Klinisch actieve LN, waarvoor inductie van immunosuppressie vereist / ontvangt behandeling Voor IgAN-cohort: - Diagnose van primair IgAN - Naleving van stabiele en optimale dosis RAS-remmerbehandeling voor ≥ 3 maanden - Voor deelnemers met een nierbiopsie gebruikt om in aanmerking te komen > 1 jaar eerder voor screening: Aanwezigheid van hematurie zoals gedefinieerd door een positief resultaat op urinepeilstok voor bloed of ≥ 10 rode bloedcellen (RBC)/hpf-microscopie op urinesediment (zoals gedocumenteerd door het plaatselijke laboratorium). Aanwezigheid van hematurie gedocumenteerd door het centrale laboratorium kan ook acceptabel zijn. Deelnemers met een vastgestelde intolerantie voor RAS-remmers mogen inbegrepen worden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gemeenschappelijk voor beide ziektecohorten: - Geschatte GFR < 30 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ - Voor patie*nten met eGFR < 45 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ bij screening, aanwezigheid van een van de volgende in de glomeruli op de meest recente nierbiopsie voorafgaand aan of tijdens de screeningsperiode: $\geq 50\%$ interstitie*le fibrose en tubulaire atrofie $\geq 50\%$ glomerulaire sclerose, $\geq 50\%$ actieve sikkelvorming - Kreeg eerder een complementremmer (bijv. Eculizumab) tijd - Gelijktijdige significante andere nierziekte dan LN of IgAN - Geschiedenis van een ander solide orgaan of beenmergtransplantatie - Ongecontroleerde hypertensie - Institutionalisering door administratief of gerechtelijk bevel of bekende medische of psychische aandoening of risicofactor die, naar het oordeel van de Onderzoeker, kan de volledige deelname van de deelnemer aan de studie. - Bekende geschiedenis van infectie met het humaan immunodeficie*ntievirus (hiv) - Overgevoeligheid voor enig ingredie*nt in het onderzoeksgeneesmiddel Voor LN-cohort: -Deelnemers die een van de volgende behandelingen hebben gestart voor de huidige actieve LN-flare: A. Cyclofosfamide ≤ 6 maanden voorafgaand aan screening B. Calcineurineremmers ≤ 3 maanden voorafgaand aan screening C. Een cumulatieve dosis IV methylprednisolon $> 3 \text{ g}$ D. Mycophenolaatmofetil $> 2 \text{ g/dag}$ (of equivalent) gedurende ≥ 4 opeenvolgende weken voorafgaand aan screening e. Orale corticosteroi*den $\geq 0,5 \text{ mg/kg/dag}$ gedurende ≥ 4 opeenvolgende weken voorafgaand naar screening Voor IgAN-cohort: - Diagnose van snel progressieve glomerulonefritis - Prednison of prednison-equivalent $> 20 \text{ mg/dag}$ gedurende > 14 opeenvolgende dagen of enige andere systemische immunosuppressie voor de behandeling van IgAN ≤ 6 maanden voorafgaand aan screening -Body mass index $\geq 38 \text{ kg/m}^2$

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-01-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ravulizumab
Generieke naam:	Ravulizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2023

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	CTIS2023-507977-16-00
EudraCT	EUCTR2020-001537-13-NL
CCMO	NL75823.068.21