

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, proof-of-concept onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met CNTO 136, intraveneus toegediend aan patiënten met actieve lupus nefritis

Gepubliceerd: 21-01-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling is om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van CNTO 136 intraveneus (i.v.) toegediend aan patiënten met een actieve lupusnephritis (LN) klasse III en IV (classificering van de International Society...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38318

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CNTO136LUN2001

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

lupus nefritis, nierlupus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag International NV; in NL vertegenwoordigd door Janssen-Cilag B.V

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CNT0136, IL-6 monoklonaal antilichaam, Lupus nefritis, Proof-of Concept onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire evaluatie voor de werkzaamheid is de procentuele verlaging in de proteïnurie ten opzichte van de nulmeting, bepaald aan de hand van de verhouding proteïnen/creatinine (P/C) in een 12 uursurine in week 24 (Fine et al., 2009).

Secundaire uitkomstmaten

Andere evaluaties van de respons en de door de patiënt gemelde uitkomsten (PRO's) omvatten:

- Serumcreatininespiegel
- Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (GFR)
- Hematurie (RBC's in urine)
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)
- Nierresponsindex Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)
- Anti-dsDNA-spiegels
- Short Form Health Survey van 36 items (SF-36)
- Fatigue Severity Scale (FSS)

- Algemene evaluatie patiënt van ziekteactiviteit
- Algemene evaluatie arts van ziekteactiviteit
- Pijnschaal

De volgende evaluaties worden eveneens uitgevoerd:

evaluatie farmacokinetiek/immunogeniteit

farmacodynamische evaluaties

farmacogenomische evaluaties

veiligheidsevaluaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op dit moment is het niet eenvoudig om de juiste behandeling te bepalen voor patiënten met LN, ten dele omdat LN niet één pathofysiologische aandoening is, maar klinisch en pathologisch een groep van verschillende klassen inflammatoire nierziekten vertegenwoordigt. Het huidige classificatiesysteem van de International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) voor LN bestaat uit 6 grote klinisch-pathologische klassen (Weening et al, 2004), waarbij een aandoening in klasse III en IV wordt beschouwd als ernstiger en met een slechtere prognose. LN treedt op bij ongeveer 40% tot 70% van de patiënten met SLE en is verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit (Cameron, 1999; Seligman et al, 2002). Patiënten bij wie de aandoening te ver is gevorderd als de diagnose wordt gesteld, of bij wie de behandeling faalt, krijgen uiteindelijk terminale nierinsufficiëntie, waarvoor dialyse en/of niertransplantatie noodzakelijk zijn (Cameron, 1999; Austin en Balow, 1999). Er zijn geen goedgekeurde therapieën voor actieve LN. Orale en parenterale corticosteroïden (zoals prednison, methylprednisolon) zijn geïndiceerd om remissie van de proteïnurie te verkrijgen bij een nefrotisch syndroom veroorzaakt door SLE, maar er zijn geen geneesmiddelen voor patiënten met een niet-nefrotische LN (< 3 g proteïne/24 uursurine). Er zijn een paar geneesmiddelen geïndiceerd voor gebruik bij SLE, in het algemeen voor de mildere vormen zonder aantasting van de nieren, of voor de intralaesionale behandeling van discoïde LE. De vooruitgang bij het ontwikkelen van nieuwe behandelingen voor LN wordt bemoeilijkt door de grote heterogeniteit van de

patiëntenpopulatie, de beperkte prevalentie van LN en het variabele ziektebeloop (Boumpas et al., 2005).

Er zijn diverse bewijzen voor dat het cytokine IL-6 betrokken is bij de immunopathologie van LN en onderzoeken met het NZB/W F1 murine lupusmodel hebben aangetoond dat remming van IL-6 kan leiden tot verbetering van de nefritis in dit model. In het kleinschalige open lupusonderzoek van de anti-IL-6-receptorantagonist tocilizumab werd bij sommige patiënten een verlaging van de hematurie of pyurie waargenomen, maar er waren in totaal slechts 5 patiënten met een nierziekte (Illei et al., 2010). CNTI 136 is een humaan mAb met een hoge affiniteit dat de activiteit van humaan IL-6 remt. Meerdere doses van CNTO 136 tot 10 mg/kg i.v. werden redelijk goed verdragen bij patiënten met een lichte CLE en SLE. Dit protocol is het eerste klinische onderzoek waarin het mogelijke therapeutische voordeel van CNTO 136 bij patiënten met actieve LN wordt geëvalueerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling is om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van CNTO 136 intraveneus (i.v.) toegediend aan patiënten met een actieve lupusnephritis (LN) klasse III en IV (classificering van de International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS)).

Secundaire doelstellingen

- De farmacokinetiek en immunogeniteit evalueren van CNTO 136 na i.v. toediening aan patiënten met een actieve LN ISN/RPS-klasse III en IV
- De farmacodynamische effecten beoordelen van CNTO 136 IV bij patiënten met een actieve LN ISN/RPS-klasse III en IV

Verkennde doelstellingen

- Identificatie van biologische markers die een respons op een behandeling met CNTO 136, of de activiteit van LN aangeven
- De door de patiënt gemelde veranderingen in de symptomen, lichamelijke functie en perceptie van de gezondheidstoestand beoordelen

Hypothese

Het onderzoek is verkennend van aard en zal hypothesen genereren voor toekomstig onderzoek. Tijdens dit onderzoek worden geen hypothesen getest.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch 'proof of concept' onderzoek met parallelle groepen om CNTO 136 te evalueren bij patiënten met een actieve LN die momenteel niet behandeld worden met cyclofosfamide. Na een inlooperperiode van 8 weken om de stabiliteit van de nierparameters voor de nulmeting vast te stellen worden ongeveer 24 patiënten willekeurig toegewezen aan een behandeling. Twintig patiënten krijgen een

behandeling met CNTO 136 10 mg/kg i.v. en 4 een placebo i.v. De onderzoeksbehandeling wordt om de vier weken toegediend, de laatste dosis in week 24. De totale behandelingsduur is 24 weken. De patiënten worden gevolgd tot en met week 40 voor de werkzaamheid en veiligheid.

Het onderzoek is afgelopen als de laatste patiënt het bezoek van week 40 heeft afgelegd. Als de laatste gerandomiseerde patiënt voortijdig stopt met het onderzoek, wordt het einde van het onderzoek gedefinieerd als het laatste bezoek van de laatste patiënt die deelneemt aan het onderzoek.

Er zal een Data Review Committee (DRC) worden samengesteld, bestaande uit artsen en statistici van Johnson & Johnson, dat onafhankelijk is van het onderzoek. Op verzoek van het onderzoeksteam zal het DRC de gedecodeerde veiligheidsgegevens evalueren en aanbevelingen doen voor het onderzoek. Gedecodeerde informatie blijft vertrouwelijk tot het onderzoek is beëindigd en de database wordt afgesloten.

Wanneer het klinisch onderzoek is beëindigd en de database is gesloten, worden alle onderzoeksgegevens gedeblindeerd en wordt er een klinisch onderzoeksverslag geschreven dat de resultaten en analyses beschrijft.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor het eerste infuus worden de patiënten die in aanmerking komen willekeurig en in de verhouding 5:1 toegewezen aan 1 van de 2 behandelgroepen als volgt: Groep 1: CNTO 136 10 mg/kg i.v., week 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 Groep 2: Placebo-infuus, i.v., week 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 De patiënten worden gevolgd voor de werkzaamheid en veiligheid tot week 40.

Inschatting van belasting en risico

De volgende risico's gerelateerd aan de medicatie en aan deelname aan het onderzoek zijn als volgt vermeld in de informatie voor de patiënt:

De mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's als gevolg van de behandeling met sirukumab zijn niet allemaal bekend. Alle middelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van aard, maar sommige kunnen ernstig zijn en /of behandeling of aanvullende tests vereisen.

Tot nu toe zijn er niet veel mensen die werden behandeld met sirukumab. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden, waren hoofdpijn, verkoudheid en keelpijn, maar er kunnen ook onbekende ernstige bijwerkingen optreden.

Zeg het aan uw artsen of tandarts dat u deelneemt of deelgenomen hebt aan een onderzoek met een anti-IL-6-middel (sirukumab). Dit is belangrijk als u een operatie, tandheelkundige behandeling, of behandelingen voor een andere medische conditie moet ondergaan.

Zeg het direct aan uw onderzoeksarts als u een van de volgende symptomen of aandoeningen heeft:

- een blijvende hoest, kortademigheid, koorts, nachtelijk transpireren, gewichtsverlies, tekenen van een infectie, een infectie die blijft terugkeren, als u of iemand van uw familie in contact is geweest met iemand die lijdt aan tuberculose.
- Als u kanker heeft gehad
- Als u leverproblemen heeft, waaronder hepatitis B en C

Infecties

Sirukumab is een middel dat het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden kan veranderen. Mensen die sirukumab of vergelijkbare medicijnen kregen, hebben infecties gemeld, waaronder ernstige infecties die ziekenhuisopname vereisten. Sirukumab kan koortsontwikkeling verhinderen als u een infectie hebt en kan daarom het symptoom van een infectie verhullen. U kunt vaker infecties krijgen wanneer u dit middel gebruikt.

Bloed

Sirukumab kan het aantal bloedcellen verlagen die het lichaam helpen om infecties te bestrijden en om bloedingen te stoppen. Sirukumab kan verschillende soorten cholesterol verhogen en kan effect hebben op uw lever.

De onderzoeksarts zal met bloedtests controleren of er geen abnormale resultaten ontstaan voor:

- bloedcellen (helpen het lichaam infecties te bestrijden en bloedingen te stelpen)
- levertests
- verschillende soorten cholesterol en vetten

Allergische reacties

• Allergische reacties kunnen door elk medicijn veroorzaakt worden, ook door het onderzoeksmiddel. Sommige kunnen ernstig zijn. De volgende tekenen kunnen tekenen van een allergische reactie zijn: rillingen, uitslag of netelroos, misselijkheid, warmteopwellingen, ijlhoofdigheid, onregelmatige hartslag, borstbeklemming of piepende ademhaling, moeilijk ademen of slikken, lage bloeddruk, zwelling van het gezicht, lippen, tong en/of keel.

Ernstige allergische reacties, die anafylaxie worden genoemd, werden gemeld met medicijnen zoals sirukumab en kunnen levensbedreigend zijn. Als u een ernstige reactie krijgt, krijgt u geen studiemedicatie meer en kunt u behandeld worden met antihistamines (dit zijn medicijnen tegen allergie) of paracetamol (tegen pijn en koorts). Als u een allergische reactie heeft, kan het zijn dat u dit soort medicijnen in de toekomst nooit meer mag gebruiken.

Reacties op de infusie

Uw lichaam kan reageren tijdens of na de infusie in uw ader. Dit heet een reactie op het infuus. Deze reacties zijn gewoonlijk mild. Ze worden beheerst door de infusie te vertragen of door u medicatie te geven.

Ernstige allergische reacties, die anafylaxie worden genoemd, werden gemeld met medicijnen zoals sirukumab. Deze kunnen levensbedreigend zijn. Uw arts behandelt u als dit zich voordoet.

Vaccins

U mag geen *levend* vaccin (bijvoorbeeld FluMist*, BCG, waterpokken) krijgen tijdens dit onderzoek en gedurende 4 maanden na de laatste onderzoeksinjectie. U zou ziek kunnen worden van dit soort vaccins als u sirukumab krijgt. Andere soorten vaccins, zoals tegen tetanus of griep, zijn toegestaan. Als u tijdens dit onderzoek een vaccinatie met een levend vaccin krijgt, dient u dat te melden aan de onderzoekarts. Het kan zijn dat u daarna geen onderzoeksmiddel meer mag ontvangen.

Bijkomende bekende risico's van een vergelijkbaar medicijn (tocilizumab)
Bij mensen die een vergelijkbaar medicijn gebruikten, werden de volgende bijwerkingen gemeld: gastro-intestinale perforaties (scheuren in de maag of darmen), kanker en een bepaald type van zenuwstelselaandoeningen die symptomen kunnen omvatten zoals veranderingen in het gezichtsvermogen, zwakte, verdoofd gevoel of tintelingen. Medicijnen zoals deze verlagen de activiteit van het immuunsysteem. Het risico op bepaalde soorten kanker kan dus toenemen als het immuunsysteem ze niet kan tegenhouden.

Andere risico's

Er kunnen nog andere ongemakken of risico's voor u verbonden zijn aan dit onderzoek, die nu nog niet bekend zijn. Uw onderzoeksarts en personeel zullen u bij elk bezoek vragen naar de bijwerkingen die u kan hebben. Als u bijwerkingen of problemen hebt, meld ze dan onmiddellijk aan uw onderzoeksarts.

Ongemakken van de procedures: de infusie en bloedafnames

U kunt ongemak ondervinden als de naald in uw ader geprikt wordt voor de toediening van de onderzoeksmedicatie of om bloed af te nemen. U kunt last hebben van een kleine blauwe plek, een verkleuring, zwelling, een litteken op de aanprikplaats of flauwvallen

De hoeveelheid bloed die in de loop van het gehele onderzoek wordt afgenomen, is minder dan de hoeveelheid bloed die u als bloeddonor zou geven aan een bloedbank.

Andere procedures zoals meting van de bloeddruk en een hartfilmpje (ECG) houden over het algemeen geen risico in voor u.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026 RH
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026 RH
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)

- Diagnose van systemische lupus erythematosus
- Door biopsie aangetoonde lupusglomerulonefritis ISN/RPS-klasse III of IV binnen ongeveer 14 maanden voor randomisatie.
- Persisterend actieve nefritis gedefinieerd als:
Proteïnurie >0,5 g/dag zoals bepaald door meting van de totale urine proteïne > 0.5 g/24 uur of een urine proteïne/creatinine (P/C) ratio > 0.5 (mg/mg) gemeten tijdens een periode van 12 uur of meer, gedurende 2 maanden of meer voor de eerste toediening van

studiemedicatie, gemeten op tenminste 2 bezoeken, met daartussen een tijdspanne van minstens een week, tijdens de screeningsperiode EN

Ofwel actieve klasse III of klasse IV LN, bepaald aan de hand van een recente biopsie binnen ongeveer 6 maanden voorafgaand aan de selectie, OF ten minste 1 van de volgende 3 criteria waargenomen bij ≥ 2 onderzoeksanalyses uitgevoerd met een tussenperiode van ≥ 2 weken tijdens de selectieperiode:

- Hematurie (≥ 5 rode bloedcellen [RBC's]/high power field [hpf], of positief voor anti-dsDNA, of C3 of C4-complementniveaus onder de ondergrens van het normale bereik.
- Stabiele immunosuppressie gedurende ten minste 9 weken voor de eerste toediening van studiemedicatie, bestaande uit MMF 1-3 g/dag (of equivalente dosering MPA) met/zonder corticosteroïden tot een prednisonequivalent van 20 mg/dag, of azathioprine 1-3 mg/kg/dag met/zonder corticosteroïden tot een prednisonequivalent van 20 mg/dag.
- Stabiele dosis ACE-remmers/ARB's gedurende ten minste 9 weken voor de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, tenzij de patiënt eerder ACE-remmers en ARB's niet heeft verdragen of daar een contra-indicatie voor heeft.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Mogelijke proefpersonen die aan een van de volgende criteria voldoen worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Gebruik van cyclofosfamide binnen 3 maanden voor randomisatie.
2. B-celdepletietherapie binnen 6 maanden voor de screening, of bewijs van persisterende B-celdepletie bij de screening.
3. Meer dan 50% glomerulaire sclerose bij nierbiopsie.
4. Bij de screening zijn de volgende laboratoriumresultaten een reden voor uitsluiting:
 - Serumcreatininespiegel hoger dan 2,5 mg/dl
 - Wittebloedcellentelling (WBC) lager dan $3,5 \times 10^3$ cellen/ μ l of neutrofielen lager dan $1,96 \times 10^3$ cellen/ μ l
 - Bloedplaatjes lager dan 140×10^3 cellen/ μ l

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-06-2011
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not applicable
Generieke naam:	sirukumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2012
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	EUCTR2010-020968-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01273389
CCMO	NL34104.078.10