

Adaptief naadloos gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van verschillende doseringen LNP023 bij patiënten met primaire IgA nefropathie

Gepubliceerd: 09-04-2018 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

In dit onderzoek willen wij uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe middel LNP023 is. Ook willen wij onderzoeken welke dosering van LNP023 het beste werkt bij patiënten met IgA nefropathie. Er worden 3 doseringen (*sterktes*) van LNP023...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50202

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLNP023X2203

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

IgA nieraandoening, IgAN

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische nierziekte, eiwit in de urine, IgA nefropathie, LNP023

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de dosis-responsrelatie van LNP023 op de reductie in proteïnurie versus placebo na 90 dagen behandeling bij patiënten met IgA nefropathie.

Secundaire uitkomstmaten

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LNP023;
- Het beoordelen van het effect van LNP023 op de nierfunctie tot 90 dagen na de start van de behandeling (Deel 1 en Deel 2 wordt gecombineerd);
- Het beoordelen van de farmacokinetiek van LNP023;
- Het beoordelen van het effect van LNP023 op de alternatieve complementroute;
- Het schatten van de laagste dosis die maximale vermindering van proteïnurie biedt;
- Het beoordelen van het effect van LNP023 op de nierfunctie tot 180 dagen na de start van de behandeling (alleen in deel 2).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antilichamen behoren tot het afweersysteem van het lichaam. Het afweersysteem

moet het lichaam beschermen tegen organismen die het lichaam binnen kunnen dringen, zoals bacteriën, virussen. Als het afweersysteem een vreemde stof (bijvoorbeeld een bacterie) herkent, gaat het antilichamen vormen tegen deze stof. Dit gebeurt om het lichaam te verdedigen.

Bij een IgA nieraandoening zijn IgA (immunoglobuline A) antilichamen ook terecht gekomen in de nieren. Hierdoor is een ontstekingsreactie veroorzaakt in de nierfilters. Dit leidt onder andere tot het verlies van eiwit via de urine.

Als een belangrijk onderdeel van het afweersysteem van het lichaam te actief wordt, kunnen daardoor ziekten ontstaan zoals IgA nefropathie. LNP023 remt de werking van dit onderdeel van het afweersysteem. Daardoor kan de ziekte minder actief worden en kunnen de verschijnselen minder ernstig worden. Zo kan bijvoorbeeld de hoeveelheid eiwit die met de urine uit het lichaam verdwijnt aanzienlijk minder worden.

LNP023 is door de Nederlandse overheid nog niet goedgekeurd (*geregistreerd*) als geneesmiddel. Artsen mogen het middel nog niet voorschrijven. Voor registratie is onderzoek bij patiënten nodig. Tot nu toe zijn ongeveer 78 gezonde proefpersonen in een onderzoek behandeld met LNP023.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen wij uitzoeken hoe veilig en werkzaam het nieuwe middel LNP023 is. Ook willen wij onderzoeken welke dosering van LNP023 het beste werkt bij patiënten met IgA nefropathie. Er worden 3 doseringen (*sterktes*) van LNP023 onderzocht in deel 1 van dit onderzoek. De onderzoeksuitslagen van deze 3 doseringen worden vergeleken met die van een placebo om er zeker van te zijn dat eventuele veranderingen die u bemerkt geen toeval zijn. Een placebo ziet eruit als LNP023, maar bevat geen werkzame stof. LNP023 en placebo noemen wij de onderzoeksmedicatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een adaptieve, naadloos gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, onderzoek met verschillende doseringen ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid LNP023 na 90 - 180 dagen van behandeling. In deel 1 zullen IgAN-patiënten in 4 groepen (drie doses LNP023 (10mg, 50mg en 200mg b.i.d) of Placebo) worden gerandomiseerd. Aan het einde van Deel 1 zal er een vooraf gespecificeerd tussentijdse analyse worden uitgevoerd om de initiële respons op therapie te evalueren en het ontwerp van Deel 2 bepaald worden volgens vooraf gedefinieerde regels. Het onderzoek kan gestopt worden vanwege het niet behalen van de doelstellingen, of verder gegaan met enkele ontwerpaanpassingen (vergroten van het aantal patiënten en toevoeging van een dosisarm van ofwel 25mg ofwel 100mg b.i.d) voor de behandelingsfase van Deel 2.

Patienten in Deel 2 kunnen dus regandomiseerd worden naar placebo, 10mg, 50mg, 200mg en een 4e actieve dosering van 25mg of 100mg b.i.d. De DMC heeft na de interim analyse van Deel 1 gekozen voor de 100mg dosering. De behandelduur wordt verlengd naar 180 dagen in Deel 2 vergeleken met Deel 1 gedurende welke effectiviteits en veiligheids gegevens verzameld worden. Gegevens tot ongeveer de eerste 90 dagen behandeling uit Deel 1 en Deel 2 worden samengevoegd en gebruikt voor de interim analyse van Deel 2 (IA2).

Onderzoeksproduct en/of interventie

LNP023 is beschikbaar als 5 mg, 25 mg, 100 mg en bijbehorende placebocapsules. b.i.d. Patiënten zullen worden gerandomiseerd naar 0 mg (overeenkomend Placebo), 10 mg, 50 mg of 200 mg b.i.d. in deel 1. Een dosis van 25mg of 100mg b.i.d zal aan deel 2 worden toegevoegd op basis van de resultaten van de interim analyse van deel 1. De DMC heeft na de interim analyse van Deel 1 gekozen voor de 100mg dosering.

Inschatting van belasting en risico

Deel 1 van het onderzoek duurt 7 tot 9 maanden. Deel 2 duurt 10 tot 12 maanden. Het onderzoek begint met het geschiktheidsonderzoek en een inloophase van 1 tot 3 maanden. Daarna is er een behandelperiode van ongeveer 3 maanden in deel 1 en 6 maanden in deel 2, waarin u de onderzoeksmedicatie gebruikt. Drie maanden na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie is er een eindcontrole voor het onderzoek.

Uitgaande van 10 tot 12 bezoeken zal de belasting als volgt zijn:

- Lichamelijk onderzoek: 6x in deel 1, 8x in deel 2
- ECG: 10x in deel 1, 11x in deel 2
- Vital signs: 14x
- Bloedonderzoek: 20x (max. 350 ml in totaal gedurende 9 mnd in deel 1 en 450ml in totaal gedurende 12 maanden in deel 2)
- Zwangerschapstest (indien van toepassing): 6x in deel 1, 7x in deel 2
- Urineonderzoek: 10x in deel 1, 12x in deel 2
- 24 u urine verzameling: 8x in deel 1, 9x in deel 2
- Vragenlijsten invullen: 6x in deel 1, 8x in deel 2
- Vaccinatie (indien van toepassing): 1x

Optioneel:

- Farmacogenitiek (1x bloedafname)

Bijwerkingen van onderzoeksmedicatie en ongemakken onderzoeksprocedures.
Er is sprake van verboden co-medicatie.

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)

- * Vrouwelijke en mannelijke patiënten 18 jaar of ouder met een door biopsie geverifieerde IgA-nefropathie en waarbij het biopt binnen de voorgaande drie jaar werd uitgevoerd. Indien het meest recente biopt ouder is dan 3 jaar dient er een nieuw biopt genomen te worden.
- * Patiënten moeten ten minste 35 kg wegen om deel te nemen aan het onderzoek en moeten een body mass index (BMI) hebben van 15 - 38 kg / m². BMI = $\text{lichaamsgewicht (kg)} / [\text{lengte (m)}]^2$
- * Gemeten glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) of geschatte GFR berekend met

behulp van de CKD-EPI-formule (of gemodificeerde MDRD formule met betrekking tot etniciteit en lokale richtlijnen (Imai et al 2011)) $\times 30 \text{ ml / min per } 1,73 \text{ m}^2$

* Eiwit/creatine verhouding in de urine (UPCR) $\times 0.8 \text{ g/g}$ ($\times 90 \text{ mg/mmol}$) bepaald uit ochtendurine of $\times 0.75 \text{ g/24uur}$ bepaald uit verzamelde 24 uren urine tijdens de screening en $\times 0,75 \text{ g / 24 uur}$ bepaald uit verzamelde 24uurs urine na de inlooperperiode

* Vaccinatie tegen Neisseria meningitidis types A, C, Y en W-135 is minimaal 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening met LNP023 vereist. Vaccinatie tegen N. meningitidis type B, S. pneumoniae en H. influenzae dient te worden uitgevoerd indien beschikbaar en aanvaardbaar door lokale regelgeving, ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening met LNP023

* Alle patiënten moeten gedurende ten minste 90 dagen vóór de toediening ondersteunende zorg hebben gehad, waaronder een maximaal getolereerde dosis ACEi- of ARB-therapie voor het individu, antihypertensieve therapie of diuretica.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Aanwezigheid van sikkelvorming in $\times 50\%$ van de glomeruli bepaald op nierbiopsie

* Patiënten die eerder werden behandeld met immunosuppressiva zoals cyclofosfamide, mycofenolaatmofetil (MMF) of mycofenolaat natrium, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus of systemische corticosteroïden binnen 90 dagen voorafgaand aan het starten van de dosering LNP023 / Placebo

* Alle getransplanteerde patiënten (elk orgaan, inclusief beenmerg)

* Geschiedenis van immunodeficiëntieziekten of een positief HIV (ELISA en Western blot) testresultaat.

* Chronische infectie met hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV). Een positieve HBV-oppervlakte-antigeen (HBsAg) -test, of wanneer standaard volgens lokale procedures, een positieve HBV-kernantigeentest een patiënt uitsluit. Bij patiënten met een positieve HCV-antilichaamtest moeten HCV-RNA-niveaus worden gemeten. Personen met positief (detecteerbaar) HCV-RNA moeten worden uitgesloten

* Elke chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van geneesmiddelen aanzienlijk kan beïnvloeden of die de patiënt in gevaar kan brengen in geval van deelname aan het onderzoek. De onderzoeker dient deze beslissing te nemen met inachtneming van de medische geschiedenis en / of klinische of laboratoriumgegevens waaronder:

* Een geschiedenis van invasieve infecties veroorzaakt door ingekapselde organismen, b.v. meningococcus of pneumococcus

* Splenectomie

* IBD, maagzweren, ernstige gastro-intestinale stoornis inclusief rectale bloeding;

* Ingrijpende maagdarmkanaalchirurgie zoals gastrectomie, gastro-enterostomie of darmresectie;

- * Pancreasletsel of pancreatitis;
 - * Leveraandoening of leverbeschadiging zoals bewezen door abnormale leverfunctietests. ALT (SGPT), AST (SGOT), GGT, alkalische fosfatase en serumbilirubine zullen worden getest.
 - * Elke enkele parameter van ALT, AST, GGT, alkalische fosfatase of serumbilirubine mag de 2-voudige bovengrens van normaal (ULN) niet overschrijden
 - * Protrombinetijd / Internationaal genormaliseerd ratio (PT / INR) moet binnen het referentiebereik van normale personen liggen
- Bewijs van urinewegobstructie of moeilijkheden bij het ledigen van andere urinewegaandoeningen dan IgAN die bij screening met hematurie worden geassocieerd; [Indien nodig kunnen laboratoriumtests eenmalig worden herhaald (zo snel mogelijk) voorafgaand aan randomisatie, om een laboratoriumfout uit te sluiten]
- * Zwangere of zogende (lacterende) vrouwen, waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na de conceptie en tot het einde van de zwangerschap, bevestigd door een positieve humane choriongonadotrofine (hCG) laboratoriumtest.
 - * Een geschiedenis van klinisch significante elektrocardiogram (ECG) afwijkingen of een van de volgende ECG-afwijkingen bij screening of baseline:
 - * PR > 200 msec
 - * QRS-complex > 120 msec
 - * QTcF > 450 msec (mannen)
 - * QTcF > 460 msec (vrouwen)
 - * Geschiedenis van familiair lang QT-syndroom of bekende familiegeschiedenis van Torsades de Pointes
 - * Gebruik van middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, tenzij ze voor de duur van het onderzoek permanent kunnen worden gestaakt
 - * Geschiedenis van ernstige allergische reacties per onderzoekerbeslissing
 - * Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens de duur van het onderzoek
 - * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn om zwanger te worden, tenzij ze effectieve anticonceptiemethoden gebruiken vanaf de eerste dosering met LNP023 tot 1 week na het stoppen van de onderzoeksmedicatie.
 - * Voorgeschiedenis van maligniteiten van elk orgaansysteem (anders dan gelokaliseerd basaalcelcarcinoom van de huid of in situ baarmoederhalskanker), behandeld of niet behandeld, in de afgelopen 5 jaar, ongeacht of er aanwijzingen zijn voor lokaal recidief of metastasen
 - * Geschiedenis van elke metabolische aandoening van porfyrie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	26-09-2018
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LNP023
Generieke naam:	LNP023

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-000891-27-NL

NCT03373461

NL65098.056.18