

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind vervolgonderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van Orelvo (voclosporine) (23,7 mg tweemaal daags) op lange termijn wordt vergeleken met placebo bij proefpersonen met lupus nefritis

Gepubliceerd: 22-02-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstelling:* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van Orelvo op lange termijn vergeleken met placebo gedurende maximaal nog eens 24 maanden na voltooiing van behandeling in het AURORA 1-onderzoek bij proefpersonen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50319

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AURORA 2 : Aurinia renale respons bij lupus met Orelvo

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Lupus nefritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aurinia Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Aurinia Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lupus Nefritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*Profiel van ongewenste voorvallen (AE*s) en gebruikelijke biochemische en hematologische beoordelingen.

Secundaire uitkomstmaten

*Deel van proefpersonen met renale respons, gedefinieerd als:

- UPCR *0,5 mg/mg
- geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) *60 ml/min/1,73 m² of geen bevestigde afname vanaf de baseline in eGFR van >20%
- Heeft geen ondersteunende medicatie voor LN gebruikt
- Heeft gedurende *3 opeenvolgende dagen of gedurende *7 dagen in totaal gedurende de 8 weken voorafgaand aan de beoordeling van de renale respons niet meer dan 10 mg prednison gebruikt.

*Proefpersonen die zich vóór de beoordeling van de respons uit het onderzoek terugtrekken, worden gedefinieerd als non-responders.

*Deel van proefpersonen met gedeeltelijke renale respons, gedefinieerd als 50% daling t.o.v. baseline in UPCR.

*Renale exacerbaties, zoals beoordeeld door het comité klinische eindpunten

(CEC).

*Extrarenale exacerbaties, zoals beoordeeld door het CEC.

*Score op de SELENA-SLEDAI per bezoek.

*Veranderingen in UPCR, eGFR, eiwit in urine en serumcreatinine t.o.v. baseline van AURORA 1.

*Verandering in immunologische parameters (complement 3 (C3), complement 4 (C4) en antistoffen tegen het dubbelstrengs desoxyribonucleïnezuur (DNA)) t.o.v. baseline van AURORA 1.

*Verandering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) (SF-36) t.o.v. baseline van AURORA 1.

*Gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De voorgestelde indicatie voor het onderzoek AUR-VCS-2016-02 is actieve lupus nefritis (LN). LN is de meest voorkomende ernstige manifestatie van systemische lupus erythematoses (SLE). LN is verdeeld in verschillende klassen al naar gelang het niveau van de vereiste behandeling met behulp van een classificatiesysteem voor nierbiopsie pathologie oorspronkelijk ontwikkeld door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

LN manifesteert zich in verschillende vormen van immuun complex-gemedieerde nierziekte welke de glomerulaire, tubulointerstitiële en vasculaire compartimenten beïnvloeden. Dit kan leiden tot permanente en onomkeerbare weefselschade in de nier, resulterend in het eindstadium van nierziekte (end-stage renal disease (ESRD)), waardoor LN een ernstige en potentieel levensbedreigende conditie is.

Het huidige behandelingsmodel voor LN omvat twee doelstellingen gebaseerd op de ernst van de ziekte. Het eerste doel van de behandeling bij proefpersonen met actieve LN is bedoeld om de ziekte zo vlug mogelijk onder controle te krijgen om het potentieel voor uitgebreide renale littekens of verlies van levens te beperken.

Nadat de patiënt succesvol reageert op de behandeling is het tweede doel van

de behandeling het handhaven van de remissie door renale exacerbatie en de daaruit voortvloeiende verslechtering van de nierfunctie te voorkomen. In deze tweede fase van de behandeling worden lagere dosissen van zowel corticosteroïden als immunosuppressiva gebruikt.

Echter, de behandeling van SLE blijft onbevredigend. Geen enkele therapie is specifiek goedgekeurd voor de behandeling van LN in de Verenigde Staten van Amerika of Europa. Bij veel patiënten wordt de ziekte onvoldoende gecontroleerd, dit resulteert in de progressie -naar orgaanfalen in het laatste stadium.

Huidige therapieën, zoals corticosteroïden (CS) en andere immunosuppressieve geneesmiddelen, welke toegediend moeten worden in hoge dosissen, kunnen ook leiden tot ernstige bijwerkingen.

In dit onderzoek is het onderzochte geneesmiddel Orelvo (voclosporin) een calcineurine-remmer (CNI). CNI's zijn een klasse van immunosuppressiva die de immunocompetente lymfocyten reversibel remmen, vooral T-lymfocyten in de G0 en de G1-fase van de celcyclus en ook de productie en vrijgave van lymfokinen reversibel remmen. CNI's mediëren hun suppressieve effecten door te binden aan een alomtegenwoordig intracellulair cyclofiline eiwit. Dit complex remt op zijn beurt de calcium- en calmoduline-afhankelijke serine/threonine fosfatase activiteit van het enzym calcineurine. De remming van calcineurine verhindert vervolgens de activering van verschillende transcriptiefactoren die noodzakelijk zijn voor de introductie van cytokine genen tijdens T-cel activering, zoals interleukine-2 en interleukine-4, tumornecrosis factor-*, Granulocyten macrofage kolonie bevorderende factor en interferon-*.

(Orelvo voclosporin) is een nieuwe generatie CNI, welke is ontwikkeld voor de behandeling van auto-immuunziekten en voor gebruik bij het voorkomen van afstoting bij orgaantransplantaten. Voclosporin is structureel vergelijkbaar met cyclosporine A (CsA) behalve een wijziging van een functionele groep op het aminozuur 1 residu van het molecuul. Deze wijziging heeft de binding van voclosporin naar calcineurine veranderd en leidt tot een 3- tot 5-voudige stijging in potentie wanneer vergeleken met CsA. Deze wijziging heeft eveneens het metabolisme verschoven van aminozuur 1, de belangrijkste plaats van metabolisme voor CsA, waardoor het metabolisch profiel veranderd. Dit heeft op zijn beurt geleid tot een snellere verwijdering van metabolieten resulterend in lagere gemeten metaboliet blootstelling in vergelijking met CsA. De combinatie van verhoogde potentie en verminderde gemeten metaboliet blootstelling heeft voor voclosporin vergeleken met CsA geleid tot betere farmacokinetische (PK)/farmacodynamische voorspelbaarheid.

In het voorgestelde klinische onderzoek AURORA 2 hebben de proefpersonen van het klinische onderzoek AURORA 1 de mogelijkheid om toestemming te krijgen en te participeren in dit protocol. De proefpersonen zullen de behandeling blijven ontvangen zoals in AURORA 1 door randomisatie werd toegewezen (ofwel Orelvo of een overeenkomstige placebo) plus achtergrond therapie van MMF en/of orale corticosteroïden, beginnend met dezelfde dosis als aan het einde van het onderzoek AURORA 1. Na 12 maanden behandeling in het vervolgonderzoek AURORA 2 (d.w.z. in totaal 24 maanden behandeling) krijgen de proefpersonen, die een gecontroleerde urine proteïne creatinine ratio (UPCR) hebben en een 23,7 dosis

tweemaal daags innemen, toestemming de dosis van Orelvo te verminderen tot 15,8 mg tweemaal daags, indien dit als passend wordt beschouwd en ter beoordeling van de onderzoeker.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van Orelvo op lange termijn vergeleken met placebo gedurende maximaal nog eens 24 maanden na voltooiing van behandeling in het AURORA 1-onderzoek bij proefpersonen met lupus nefritis (LN).

Secundaire doelstelling:

* Het beoordelen van de werkzaamheid van Orelvo op lange termijn vergeleken met placebo gedurende maximaal nog eens 24 maanden na voltooiing van behandeling in het AURORA 1-onderzoek bij proefpersonen met LN.

Onderzoeksopzet

Prospectief, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, 24 maanden durend vervolgonderzoek met parallelle groepen volgend op het AURORA 1-onderzoek (AUR-VCS-2016 01).

Onderzoeksproduct en/of interventie

N/A

Inschatting van belasting en risico

Aangezien Orelvo een experimenteel geneesmiddel is, bestaat het risico dat uw lupus nefritis verergert of niet verandert als het geneesmiddel bij u niet werkt. U wordt nauwlettend gecontroleerd op tekenen van lupusactiviteit en zo nodig behandeld in overeenstemming met de medische werkwijze binnen uw regio. Het gebruik van immunosuppressiva in het algemeen kan leiden tot een toename van het risico van het ontwikkelen van een ernstige infectie die kan leiden tot overlijden van de patiënt, of kan het vermogen van uw lichaam om ernstige infecties te bestrijden verminderen. Het gebruik van immunosuppressiva in het algemeen kan leiden tot een toename van het risico van het ontwikkelen van bepaalde vormen van kanker. Bijwerkingen die door proefpersonen gemeld zijn en waarvan de onderzoeksarts denkt dat ze gerelateerd zijn aan de behandeling met Orelvo worden in de volgende paragraaf beschreven. Vaak voorkomende bijwerkingen, die gemeld zijn door >10% van de proefpersonen die Orelvo hebben gekregen, zijn hoge bloeddruk en veranderingen in de nierfunctie.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen (>5% van de proefpersonen) zijn infecties van de bovenste luchtwegen en hoofdpijn. Andere bijwerkingen die gemeld zijn door 1 tot 5% van de proefpersonen zijn gevoelige gewrichten, misselijkheid, buikpijn/buikklachten, zwakte, abnormale haargroei en pijn in de extremiteiten van de ledematen. Het is niet bekend of u één of meerdere van deze bijwerkingen zult krijgen. Aangezien Orelvo een experimenteel geneesmiddel is, kunnen er andere risico's zijn die op dit moment onbekend of niet te voorzien zijn. Alle geneesmiddelen hebben het mogelijke risico van een allergische reactie die levensbedreigend kan worden als deze ernstig is en niet onmiddellijk behandeld wordt. De bijwerkingen en ongemakken die voor MMF zijn gemeld, zijn, maar zijn niet beperkt tot lichte tot matige buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, koorts, anemie, hoofdpijn, infectie (waaronder tuberculose, opportunistische infecties en progressieve multifocale leukencefalopathie * een door een virus veroorzaakte neurologische aandoening die tot hersenschade kan leiden), vochtretentie, zwelling, zwakte, trillen, pijn, hoge bloeddruk en een lage hoeveelheid witte bloedcellen. De vaakst voorkomende bijwerkingen van corticosteroïden zijn toegenomen eetlust, gewichtstoename, hoge bloeddruk, indigestie en zenuwachtigheid of rusteloosheid. De behandelingen kunnen ook bijwerkingen en ongemakken hebben die nog niet bekend zijn. Wanneer u behandeld wordt met intraveneus (IV) methylprednisolon kunt u bovendien last krijgen van enig ongemak zoals een blauwe plek of infectie op de injectieplaats. Sommige mensen hebben last van ongemak of pijn wanneer hun bloed wordt afgenomen. De prik van de naald in de arm kan leiden tot pijn, een zwelling, een blauwe plek en soms tot flauwvallen; in zeldzame gevallen kan een zenuw beschadigd raken. Flauwvallen is meestal ongevaarlijk, van korte duur en gaat vaak gepaard met gevoelens van zwakte, zweten, verlaging van de hartslag en een abnormale daling van de bloeddruk. Er is ook een risico van infectie en kleine bloedstolsels in de bloedvaten.

Contactpersonen

Publiek

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

#1203 - 4464 Markham Street #1203
Victoria, BC V8Z 7X8
CA

Wetenschappelijk

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

#1203 - 4464 Markham Street #1203
Victoria, BC V8Z 7X8
CA

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. Het formulier voor geïnformeerde toestemming is ondertekend en ingeleverd voordat er onderzoekspecifieke procedures worden uitgevoerd.
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen die 52 weken van behandeling met onderzoeksgeneesmiddel in het AURORA 1-onderzoek hebben voltooid. Proefpersonen bij wie de toediening van onderzoeksgeneesmiddel tijdens het AURORA 1-onderzoek tijdelijk werd onderbroken en met succes werd hervat, zijn toegestaan met goedkeuring van de medisch monitor.
3. De proefpersoon heeft naar oordeel van de onderzoeker voortdurende behandeling met immunosuppressiva nodig.
4. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten effectieve anticonceptie blijven gebruiken en in maand 12 een negatieve zwangerschapstest in urine hebben. Er

moeten twee doeltreffende vormen van anticonceptie tegelijkertijd worden gebruikt, tenzij onthouding de gekozen methode is. Proefpersonen moeten tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie gebruiken (zie paragraaf 5.4, Adequate/effectieve anticonceptie).

5. De proefpersoon is bereid om gedurende het onderzoek oraal MMF te blijven gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die niet in staat zijn of niet bereid zijn tot het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming en/of tot het opvolgen van de onderzoeksprocedures.
2. Gebruikt op dit moment een of meer van de medicijnen of levensmiddelen die genoemd worden in paragraaf 7.8 (Verboden behandelingen en gelijktijdige behandelingen tijdens het onderzoek) of het is bekend dat de proefpersoon die nodig heeft.
3. Proefpersonen die op dit moment nierdialyse (hemodialyse of peritoneale dialyse) nodig hebben of er wordt verwacht dat de proefpersoon deze tijdens de onderzoeksperiode nodig zal hebben.
4. Een geplande niertransplantatie in de behandelingsperiode van het onderzoek.
5. Proefpersonen met een medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, mogelijk gepaard gaat met een verhoogd risico voor de proefpersoon of die de onderzoeksbeoordelingen of -uitkomsten kan verstoren.
6. Proefpersonen die zwanger zijn, borstvoeding geven of, als zij kinderen kunnen krijgen, geen adequate anticonceptie gebruiken.
7. Vaccins die gebruik maken van levende organismen, virussen of bacteriën, tijdens de periode waarin de onderzoeksbehandeling gebruikt wordt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 24-10-2018
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Orelvo
Generieke naam: Voclosporin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
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	ID
EudraCT	EUCTR2016-004046-28-NL
CCMO	NL64294.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	17-02-2021
Datum resultaten gemeld:	21-03-2022
Totaal aantal deelnemers:	3

Datum eerste publicatie onderzoek
09-03-2022