

# Multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3 onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van anifrolumab bij volwassen patiënten met actieve proliferatieve lupus nefritis

Gepubliceerd: 21-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506359-68-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In dit onderzoek wordt er bekeken hoe veilig het nieuwe middel anifrolumab is voor de behandeling van lupus nefritis en hoe goed...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten       |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51523

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IRIS

### Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

nierontsteking door auto-immuunziekte

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Astra Zeneca

**Overige ondersteuning:** Sponsor: AstraZeneca

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Actieve proliferatieve Lupus Nefritis, Anifrolumab

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

CRR in week 52, dat wil zeggen, voldoen aan al het volgende:

- UPCR  $\leq$  0,5 mg/mgb
- eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of geen afname  $\geq$  20% sinds baseline

### Secundaire uitkomstmaten

- Aanhoudende OCS-reductie, dwz voldoen aan al het volgende:

- OCS-dosis van  $\leq$  7,5 mg/dag prednison of equivalent in week 24
- Aanhoudende OCS-dosis van  $\leq$  7,5 mg/dag prednison of equivalent van week 24

tot en met week 52

- Tijd tot aanhoudende CRR (zie hierboven; dwz tijd vanaf de eerste

onderzoeksinterventiedosis tot het bereiken van CRR die aanhoudt vanaf dat

tijdstip tot en met week 52)

- Cumulatieve UPCR zoals bepaald door de gestandaardiseerde AUC vanaf baseline

tot en met week 52

- Tijd tot niergerelateerde bijwerking zoals gedefinieerd als een van de volgende:

1) End Stage Kidney Disease, 2) verdubbeling van serumcreatinine, 3)

nierverslechtering zoals blijkt uit verhoogde proteïnurie en/of

nierfunctiestoornis, of 4) falen van de behandeling van nierziekte of

overlijden

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Lupus nefritis (verder afgekort als LN) is een ontsteking van de nieren (\*nefritis\*) door de ziekte systemische lupus erythematoses (afgekort als SLE). SLE is een ziekte van het afweersysteem van het lichaam. Het afweersysteem beschermt het lichaam tegen ziektekiemen, zoals bacteriën en virussen, maar bij SLE valt het afweersysteem eigen organen aan. In deze organen ontstaan ontstekingen. Bij ongeveer de helft van de patiënten met SLE zijn de nieren aangetast. Daardoor lekken eiwit en bloedcellen in de urine en gaat de werking van de nieren achteruit.

Met de huidige standaardbehandeling wordt geprobeerd om de verschijnselen te verminderen en om de verslechtering van de nierwerking af te remmen. Er is echter behoefte aan nieuwe geneesmiddelen die werkzamer en/of veiliger zijn dan de huidige behandeling.

Anifrolumab is een monoklonaal antilichaam dat speciaal in het laboratorium gemaakt is om het effect van bepaalde onderdelen van het afweersysteem (de zogenaamde type 1 interferonen) te blokkeren. Deze interferonen spelen naar alle waarschijnlijkheid een rol bij LN. Blokkade van de interferonen met anifrolumab vermindert de ontstekingsreactie in de nieren. Er wordt verwacht dat ook de verschijnselen daardoor zullen verminderen. Anifrolumab wordt in medisch-wetenschappelijke onderzoeken getest als behandeling tegen SLE, met en zonder LN.

Anifrolumab is nog niet door de Nederlandse overheid goedgekeurd (\*geregistreerd\*). Artsen mogen het middel nog niet voorschrijven aan patiënten. Anifrolumab is sinds augustus 2021 in de Verenigde Staten geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met SLE als toevoeging aan de standaardbehandeling.

De standaardbehandeling voor LN, die tijdens dit onderzoek wordt toegepast, bestaat uit mycofenolaat mofetil (afgekort als MMF) en steroïden, zoals prednison. MMF en steroïden zijn in Nederland geregistreerd voor andere

behandelingen, maar niet voor de behandeling van LN. Toch worden ze er vaak voor gebruikt.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506359-68-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In dit onderzoek wordt er bekeken hoe veilig het nieuwe middel anifrolumab is voor de behandeling van lupus nefritis en hoe goed het werkt. De werking van anifrolumab wordt vergeleken met de werking van een placebo. Anifrolumab en placebo (\*de onderzoeksmedicatie\*) worden tijdens dit onderzoek toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling (\*de standaardbehandeling\*) van lupus nefritis.

- Hoofddoelstelling:

Om de werkzaamheid van anifrolumab te evalueren vergeleken met placebo zoals toegevoegd aan de SOC bij patiënten met actieve proliferatieve LN op het aandeel van deelnemers die Complete Renal Response behalen.

- Belangrijkste Secundaire doelstellingen:

Om de werkzaamheid van anifrolumab te evalueren vergeleken met placebo zoals toegevoegd aan de SOC bij patiënten met actieve proliferatieve LN op :

- \* Aanhoudende OCS-reductie
- \* Beginmoment van de aanhoudende CRR
- \* Proteïnurie
- \* Beginmoment van niergerelateerde bijwerking of overlijden tot en met week 52
- \* Beginmoment van niergerelateerde bijwerking of overlijden tot en met week 76

Voor alle doelstellingen, zie tabel 4 in het protocol.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3 onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van anifrolumab bij volwassen patiënten met actieve proliferatieve lupus nefritis.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deelnemers zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 om anifrolumab te ontvangen: 900 mg IV Q4W voor de eerste 6 dosissen (Weken 0 tot 20) en 300 mg IV Q4W voor de rest van de studie, of een overeenkomende placebo gedurende de hele behandelingsperiode. Randomisatie zal worden gestratificeerd met behulp van de volgende factoren: • UPCR > 3 vs ≤ 3 mg/mg • Nieuw begin versus terugvallende LN • Ras (wit versus niet wit)

## **Inschatting van belasting en risico**

Patienten zullen vaker naar het ziekenhuis moeten komen en de visites zullen langer zijn dan normaal. Patiënten zullen devolgende onderzoeken moeten ondergaan tijdens de studie:

- Bespreking van ziektegeschiedenis.
- Bespreking van algehele gezondheid, eventuele verschijnselen die kunnen wijzen op een corona- en/of tuberculose-infectie en eventuele geestelijke problemen (bijvoorbeeld depressie). Bespreking van de medicijnen die worden gebruikt. Een aantal vragen moeten op een tablet worden beantwoord.
- Lichamelijk onderzoek.
- Controle van bloeddruk, pols, ademhaling, temperatuur, lengte en gewicht.
- Bloedonderzoek (inclusief onderzoek naar TBC, leverontsteking [hepatitis] en HIV). Er wordt gedurende het hele onderzoek ongeveer 585 ml bloed afgenomen.
- Speeksel of wattenstokje voor onderzoek naar het coronavirus.
- Urineonderzoek (24 uren urine en eerste ochtendurine).
- Zwangerschapstest
- \*Hartfilmpje\* (ECG).
- Röntgenfoto of CT-scan van de longen.
- baarmoederhalskankerscreening: Dit onderzoek hoeft misschien niet gedaan te worden als het in de afgelopen 2 jaar gedaan is en de uitslag beschikbaar en niet afwijkend is. Als de deelnemster jonger is dan 25 jaar en nog geen seksuele activiteiten heeft, of als de deelnemster een hpv vaccinatie heeft gehad, dan kan het zijn dat een uitstrijkje/HPV test niet gedaan hoeft te worden.
- Nierbiopsie. Dit onderzoek hoeft niet gedaan te worden als het in de afgelopen 6 maanden gedaan is.
- Het invullen van vragenlijsten over de algehele gezondheid, over depressie en gedachten van zelfdoding, corona en over TBC.

De studie bestaat uit een:

- screening periode: tot 30 dagen
- behandel periode: 76 weken - Studiebezoeken zullen elke 4 weken (+/- 7 dagen) plaatsvinden.
- Open-labelperiode: 52 weken - Studiebezoeken zullen elke 4 weken (+/- 7 dagen) plaatsvinden.
- Follow-up periode: Na de laatste toediening van de studiemedicatie/placebo vinden twee opvolgbezoeken plaats (4 weken en 8 weken na de laatste toediening van studiemedicatie/placebo).

Mogelijke bijwerkingen van anifrolumab:

Sinds 18 januari 2020 hebben 1030 patiënten een of meer keer de onderzoeksmedicatie gebruikt tijdens een lopend onderzoek.

- De meest gebruikelijke bijwerkingen die gemeld zijn bij meer dan 3 op de 100 patiënten die de onderzoeksmedicatie gebruikten, zijn: Verkoudheid, infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie, een reactie die verband hield met het infuus, hoofdpijn, gordelroos, rugpijn, hoesten, gewrichtspijn, bijholteontsteking, braken, misselijkheid, koortslip, allergische reactie, diarree, darminfectie, zuurbranden, maagpijn, moeite met inslapen en verhoogde

bloeddruk.

- Ernstige bijwerkingen die gemeld zijn bij 2 of meer patiënten die de onderzoeksmedicatie gebruikten, zijn: Longontsteking, angio-oedeem onder de huid), blindedarmontsteking, astma, pijn op de borst en darminfectie.

Mogelijke bijwerkingen van MMF:

- Ernstige infecties en kanker: MMF onderdrukt de werking van het afweersysteem van het lichaam. Het is een zogenoemd immunosuppressivum. Deze middelen verminderen de afweer tegen infecties. Daardoor wordt het lichaam gevoeliger voor allerlei infecties, wat kan leiden tot ernstige complicaties en - in zeldzame gevallen - overlijden. Door MMF kan ook het risico op bepaalde vormen van kanker groter worden.
- Bloedcellen: MMF kan de productie van bloedcellen onderdrukken. Bijvoorbeeld van witte bloedcellen, waardoor infecties minder goed bestreden kunnen worden en van rode bloedcellen waardoor het transport van zuurstof door het lichaam minder goed is.
- Maag en darmen: Door MMF kunnen zweren en bloedingen in maag en darmen ontstaan. In zeer zeldzame gevallen kan dit leiden tot ontsteking van de alvleesklier. De alvleesklier zorgt onder andere voor de voedselvertering.
- Zwangerschap en borstvoeding: Als de vader of de moeder MMF gebruikt, wordt het risico op een miskraam vroeg in de zwangerschap groter. MMF kan ook geboortefwijkingen veroorzaken. Als de moeder MMF gebruikt, kan het middel via de moedermelk schade aan het kind toebrengen.

Mogelijke ongemakken van de metingen tijdens het onderzoek:

De onderzoekstesten worden ook tijdens de gebruikelijke medische behandeling regelmatig toegepast.

- Toediening van de onderzoeksmedicatie: Er kunnen klachten optreden op de plaats waar het infuus zit of heeft gezeten: infectie, roodheid, zwelling, pijn en verharding van het weefsel.
- Bloedafname: De prik kan wat last of pijn veroorzaken en erna kan een blauwe plek op de prikplaats ontstaan. De klachten verdwijnen met een paar dagen. Ook kan men tijdens de bloedafname last krijgen van duizeligheid, misselijkheid of flauwvallen. Er wordt gedurende het onderzoek ongeveer 641ml bloed afgenomen in ruim 2 jaar.
- Baarmoederhalskankerscreening: Bij vrouwen kan een gynaecoloog een uitstrijkje (het afnemen van wat cellen van de baarmoedermond) of een hpv test doen. De arts brengt een speculum (eendenbek) in de vagina in om de baarmoederhals zichtbaar te maken. Dat kan een gevoel van druk in het bekken geven. Na afloop kan de baarmoedermond een beetje nabloeden. Afhankelijk van de uitslag kan een vervolgafspraak nodig zijn.
- ECG (\*hartfilmpje\*): De plakkers van het ECG kunnen wat huidirritatie geven met roodheid en jeuk.
- Foto of CT-scan van de longen: Bij dit soort onderzoek staat men bloot aan wat meer straling dan gewoonlijk. In het dagelijks leven staan wij allemaal bloot aan een achtergrondstraling van ongeveer 2,5 millisievert (mSv) per jaar. De extra straling door een longfoto (0,1 mSv) is gelijk aan de

achtergrondstraling gedurende een paar weken. De extra straling door een CT-scan van de longen (1,5 mSv) is gelijk aan de achtergrondstraling gedurende ongeveer een half jaar.

## Contactpersonen

### Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582  
Den Haag 2595BM  
NL

### Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582  
Den Haag 2595BM  
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)

- Mannen en vrouwen met een leeftijd van 18 tot en met 70 jaar, op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier

- Voldoet aan de bijgewerkte 2019 SLE-criteria (Aringer et al 2019). Merk op dat ANA-positiviteit historisch kan zijn of bepaald tijdens de Screening. Antinucleaire antilichaam-negatieve patiënten zullen nog steeds in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek, op voorwaarde dat er bevestigende biopsiebevindingen beschikbaar zijn en de patiënt positief is voor anti-dsDNA of anti-Sm (historisch of bepaald tijdens screening).
- Urine-eiwit tot creatinineverhouding  $> 1$  mg/mg (113,17 mg/mmol) (gemiddelde van 2-spot UPCR [FMV] monsters verkregen tijdens screening)
- Actieve proliferatieve LN Klasse III of IV hebben, met of zonder de aanwezigheid van Klasse V (exclusief pure klasse III[C], IV-S[C] of IV-G[C]) volgens de 2003 ISN/RPS classificatie op basis van:
  - \* nierbiopsie verkregen binnen 6 maanden voorafgaand aan het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier of tijdens de screeningsperiode
- eGFR  $\geq 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zoals berekend door de Chronic Kidney Disease Epidemiology Samenwerkingsformule)
- Röntgenfoto van de borst (verkregen tijdens Screening of binnen 12 weken voorafgaand aan ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier) of een CT-scan van de borst (binnen 12 weken na ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier) die aan de volgende criteria voldoet:
  - \* Geen bewijs van huidige actieve infectie (bijv. longontsteking, tbc) of eerdere tbc; en
  - \* Geen bewijs van maligniteit; en
  - \* Geen klinisch significante afwijkingen (tenzij als gevolg van SLE)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Een diagnose van zuivere klasse V LN op basis van de nierbiopsie verkregen binnen 6 maanden voorafgaand aan ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier of tijdens screening
- Geschiedenis van dialyse binnen 12 maanden voorafgaand aan ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier of verwachte behoefte aan niervervangende therapie (dialyse of niertransplantatie) binnen een periode van 6 maanden na enrolment
- Voorgeschiedenis van of huidige nieraandoeningen (anders dan LN) die, naar de mening van de onderzoeker, de beoordeling van LN zouden kunnen verstoren en de

beoordeling van de ziekteactiviteit kunnen verstoren (bijv. diabetische nefropathie)

- Voorgeschiedenis van terugkerende infectie waarvoor ziekenhuisopname en/of IV-antibiotica nodig zijn (bijv. 2 of meer van hetzelfde type infectie in de afgelopen 52 weken)

- Gekende voorgeschiedenis van een primaire immunodeficiëntie, splenectomie of een onderliggende aandoening die de deelnemer vatbaar maakt voor infectie, of een positief resultaat voor HIV-infectie bevestigd door het centrale laboratorium bij Screening

- \* Tijdens de screening moet een hiv-test worden uitgevoerd en het resultaat moet vóór week 0 (dag 1) beschikbaar zijn. Een deelnemer komt niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als het positief is voor HIV-antilichaam of infectie (dwz positieve nucleïnezuurtest) uitgevoerd door het centrale laboratorium. Deelnemers die tijdens de screeningsperiode een hiv-test weigeren, komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

- Op screening, een bevestigde positieve test voor hepatitis B-serologie, zoals bevestigd door centraal laboratorium, voor:

- \* HBsAg; of

- \* HBcAb- en HBV-DNA gedetecteerd boven de ondergrens van kwantificering door middel van reflextesten door het centrale laboratorium bij Screening.

- Positieve test op hepatitis C-antilichaam zoals bevestigd door het centrale laboratorium.

- Elk ernstig geval, zoals gedefinieerd door onderzoeksrichtlijnen, van Herpes Zoster-infectie op enig moment voorafgaand aan week 0 (dag 1), inclusief, maar niet beperkt tot:

- \* Systemische HZ zoals herpes encefalitis, oftalmische herpes waarbij het netvlies betrokken is op elk moment vóór week 0 (dag 1)

- \* Terugkerende cutane HZ gedefinieerd als 2 of meer episodes binnen 2 jaar voorafgaand aan week 0 (dag 1)

- \* Elke HZ-infectie die niet volledig is verdwenen binnen 12 weken voorafgaand aan het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 14-01-2022               |
| Aantal proefpersonen:   | 8                        |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | NA           |
| Generieke naam: | Anifrolumab  |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 21-10-2021                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 07-04-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-06-2022                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 22-09-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 10-10-2023                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 23-02-2024                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 05-04-2024                                                       |
| 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                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2023-506359-68-00  |
| EudraCT  | EUCTR2021-002862-42-NL |
| CCMO     | NL79120.056.21         |