

Néphropathie à IgA primitive

**Étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du RO7434656, un antisens inhibiteur du facteur B du complément, chez des patients atteints de néphropathie à IgA primitive à haut risque de progression**

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du sefaxersen (RO7434656), un antisens inhibiteur du facteur B du complément, chez des patients atteints de néphropathie à IgA primitive présentant un risque élevé d'aggravation de leur maladie rénale

<b>Trial Status</b> En phase de recrutement	<b>Trial Runs In</b> 21 Countries	<b>Trial Identifier</b> NCT05797610 2022-502102-32-00 WA43966
------------------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------------

Les informations sont directement issues des sites Internet des registres publics tels que ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com, etc..., et n'ont pas été modifiées.

**Official Title:**

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sefaxersen, an Antisense Inhibitor of Complement Factor B, in Patients With Primary IgA Nephropathy at High Risk of Progression

**Trial Summary:**

<b>Hoffmann-La Roche</b> Sponsor	<b>Phase 3</b> Phase
-------------------------------------	-------------------------

**NCT05797610 2022-502102-32-00 WA43966**  
Trial Identifiers

**Eligibility Criteria:**

<b>Gender</b> All	<b>Age</b> #18 Years	<b>Healthy Volunteers</b> No
----------------------	-------------------------	---------------------------------

**1. Pourquoi l'essai clinique WA43966 est-il nécessaire ?**

# ForPatients

*by Roche*

La néphropathie à IgA (NlgA) primaire est une maladie dans laquelle le système immunitaire attaque par erreur les cellules saines des reins. Chez les personnes en bonne santé, les reins ont pour fonction de filtrer le sang pour éliminer les déchets et contrôler les niveaux de liquides de l'organisme. L'un des rôles du système immunitaire consiste à créer des anticorps pour aider à détruire les corps étrangers (par exemple, les bactéries et les virus), protégeant ainsi votre organisme contre les infections. Cependant, dans la NlgA primaire, l'organisme produit des anticorps incorrects qui finissent par provoquer une hypertension artérielle, une inflammation et une atteinte rénale à long terme. Le traitement standard de la NlgA primaire comprend des médicaments pour contrôler la tension artérielle et peut comprendre des médicaments pour diminuer l'activité du système immunitaire. Ceux-ci peuvent causer des effets secondaires inacceptables, et il n'existe actuellement pas de traitement curatif pour la NlgA primaire. Si elle n'est pas traitée, la NlgA engendre une insuffisance rénale. Une greffe de rein ou une dialyse (nettoyage du sang, généralement à l'aide d'une machine) est nécessaire pour vivre. Un médicament appelé séfaxersen (également connu sous le nom de RO7434656) pourrait réduire les niveaux d'inflammation et protéger les reins des lésions à long terme chez les personnes atteintes de NlgA primaire. Le séfaxersen est un médicament expérimental, ce qui signifie que les autorités sanitaires (comme l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux [Food and Drug Administration, FDA] et l'Agence européenne des médicaments) ne l'ont pas encore approuvé pour le traitement de la NlgA. Cet essai clinique vise à comparer les effets, bons ou mauvais, du séfaxersen par rapport au placebo chez des personnes atteintes de NlgA primaire qui présentent un risque élevé d'aggravation de leur maladie rénale.

## **2. Comment se déroule l'essai clinique WA43966 ?**

Cette étude clinique recrute actuellement des personnes atteintes de NlgA primaire. Les personnes peuvent y participer si elles présentent un risque élevé d'aggravation d'une maladie rénale. Les participants recevront le traitement de l'essai clinique, à savoir le séfaxersen OU un placebo pendant environ 2 ans. Le médecin de l'essai clinique les verra environ toutes les 2 à 12 semaines (généralement toutes les 12 semaines après les 6 premiers mois). Ces visites à l'hôpital comprendront des examens afin de vérifier comment les participant(e)s répondent au traitement et tout effet secondaire qu'ils pourraient présenter. La durée totale de la participation à l'essai clinique sera d'environ 2 ans ou plus si les participants choisissent de poursuivre le traitement après 2 ans (voir la section 5 ci-dessous). Après la dernière dose du traitement de l'essai clinique, les participants seront examinés lors d'une visite de suivi. Les participant(e)s peuvent arrêter le traitement à l'étude et quitter l'essai clinique à tout moment. Les participants sont invités à rester dans l'étude pour les visites de suivi même s'ils arrêtent le traitement.

## **3. Quels sont les principaux résultats mesurés dans l'essai clinique WA43966 ?**

Le principal critère d'évaluation de l'essai clinique (le principal résultat mesuré au cours de l'essai pour déterminer si le médicament est efficace) est le taux de protéines dans l'urine à la semaine 37 par rapport au début de l'essai (qui indique le niveau de lésions rénales). Les autres critères d'évaluation de l'essai clinique comprennent les suivants :

- L'état des reins après 2 ans de traitement.
- Le délai avant l'insuffisance rénale.
- La fatigue ressentie par les participants après 2 ans par rapport au début de l'étude.
- Nombre et sévérité des effets secondaires.
- La manière dont l'organisme traite le RO7434656.

## **4. Qui peut participer à cette étude clinique ?**

Les personnes peuvent participer à cet essai si elles sont âgées de plus de 18 ans, si elles présentent des quantités élevées de protéines dans leurs urines et si elles ont reçu certains traitements pour la NIgA primaire pendant au moins 3 mois avant l'essai.

Les personnes peuvent ne pas être en mesure de participer à cet essai si elles :

- Ont reçu certains traitements, tels que des stéroïdes ou des traitements à base de plantes, dans les 3 mois précédant l'essai ;
- Sont atteintes de certaines autres affections médicales telles qu'une fonction rénale très faible, une maladie rénale sévère, une maladie cardiaque, un diabète, certaines infections ou s'il s'agit de femmes enceintes ou qui allaitent ou qui prévoient de débuter une grossesse pendant l'essai ou dans les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose de RO7434656 ;
- Refusent de se faire vacciner contre certaines infections bactériennes.

## **5. Quel traitement les participants recevront-ils dans le cadre de cet essai clinique ?**

Tous les participants recevront le séfaxersen OU le placebo sous forme d'injection sous la peau aux semaines 1, 3 et 5, puis toutes les 4 semaines jusqu'à 2 ans de traitement. Les participant(e)s auront autant de probabilité d'être affecté(e)s à l'un ou l'autre groupe. Il s'agit d'une étude clinique « contrôlée par placebo », ce qui signifie que l'un des groupes recevra une substance ne contenant pas de principe actif (que l'on appelle aussi un « placebo ») ; cette substance ressemble au médicament testé, mais elle ne contient pas le vrai médicament. La comparaison des résultats des différents groupes aide les chercheurs à savoir si les changements observés sont dus au médicament ou s'ils surviennent par hasard. Il s'agit d'une étude en double aveugle, ce qui signifie que ni les participant(e)s ni le médecin de l'étude clinique ne peuvent choisir ou connaître le groupe dans lequel ils ou elles se trouvent, jusqu'à la fin de l'étude. Cette approche permet d'éviter les biais et les attentes sur ce qui se passera. Toutefois, en cas de risque pour la sécurité du participant, son médecin qui le suit dans le cadre de l'étude

clinique pourra savoir à quel groupe il appartient. Après 2 ans de traitement à l'étude, les participants pourront être éligibles à passer à un traitement en ouvert, au cours duquel ils recevront le séfaxersen. Dans ce cas, le participant et le médecin sauront que le participant reçoit le séfaxersen. Le traitement pourra se poursuivre jusqu'à ce que le dernier participant à participer à l'étude l'ait terminée. Les participants ou les soignants peuvent effectuer eux-mêmes les injections à domicile. Les participants recevront des vaccins spécifiques contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, conformément aux recommandations locales afin de les protéger contre ces infections bactériennes.

## **6. La participation à cette étude clinique comporte-t-elle des risques ou des bénéfices ?**

L'état de santé des participants peut s'améliorer grâce à la participation à l'essai clinique, mais cela n'est pas garanti. Toutefois, les informations recueillies pourraient aider d'autres personnes atteintes d'affections similaires à l'avenir.

On ne sait pas encore complètement au moment de l'étude si le traitement est sûr et quelle est son efficacité. L'étude comporte certains risques pour les participants. Cependant, ces risques ne sont probablement pas supérieurs aux risques liés aux soins médicaux de routine ou à l'évolution naturelle de la maladie. Les personnes qui souhaitent participer seront informées des risques et des bénéfices, ainsi que des procédures ou examens supplémentaires dont ils pourraient devoir faire l'objet. Toutes les informations sur l'étude seront décrites dans un formulaire de consentement. Ce formulaire décrira les éventuels effets et les autres possibilités de traitement.

### **Risques associés aux médicaments de cet essai clinique**

Les participants peuvent présenter des effets indésirables (un effet indésirable d'un médicament ou d'un traitement médical) des médicaments utilisés dans le cadre de cet essai clinique. Les effets indésirables peuvent être légers à sévères, voire mettre la vie en danger, et varient d'une personne à l'autre. Les participants seront étroitement surveillés au cours de l'étude clinique. Des évaluations de la sécurité d'emploi seront effectuées régulièrement. Les participants seront informés des effets secondaires connus du séfaxersen (comme un risque accru d'infection) et du placebo, ainsi que des effets secondaires possibles en se fondant sur les études menées chez l'homme et en laboratoire ou les connaissances issues de médicaments similaires. Le séfaxersen et le placebo seront administrés sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée). Les participants seront informés de tout effet secondaire connu de l'injection sous-cutanée.

# ForPatients

*by Roche*

## ***Inclusion Criteria:***

- Primary IgAN, as evidenced by a kidney biopsy performed within 10 years prior to or during screening, without known secondary cause
- Treatment with maximum tolerated doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARBs) for at least 90 days immediately prior to screening, and without an intent to modify the dose during the study, except for interruptions due to illness (not greater than 7 consecutive days), unless the potential participant is intolerant to these medications
- Urine Protein-to-Creatinine Ratio (UPCR) # 1 gram per gram (g/g) or urine protein excretion # 1 gram per day (g/day) (with UPCR # 0.8 g/g), all measured from a 24-hour urine collection during screening
- eGFR # 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, as calculated by the 2021 CKD-EPI creatinine equation (Inker et al. 2021a)
- Vaccination against *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* according to national vaccination recommendations
- Female participants of childbearing potential must use adequate contraception

## ***Exclusion Criteria:***

- Pregnancy or breastfeeding, or intention of becoming pregnant during the study or within 12 weeks after the final dose of sefaxersen
- Histopathologic or other evidence of another autoimmune glomerular disease
- Presence of # 50% crescents on kidney biopsy, sustained doubling of serum creatinine within 3 months prior to screening, or rapidly progressive glomerulonephritis in the opinion of the investigator
- History of kidney transplantation
- Glycated Hemoglobin (HbA1c) # 6.5% or a clinical diagnosis of diabetes mellitus of any type
- Systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg from the average of two measurements performed at least 1 minute apart during screening
- Initiation of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors within 16 weeks prior to screening or during screening
- Initiation of endothelin receptor antagonists within 90 days prior to screening or during screening
- Initiation of mineralocorticoid receptor antagonists or non-dihydropyridine calcium channel blockers within 90 days prior to screening or during screening
- Use of herbal therapies within 90 days prior to or during screening
- Treatment with investigational therapy within 28 days prior to screening or 5.5 drug-elimination half-lives of that investigational product prior to screening
- Treatment with an investigational therapy planned during the treatment period
- Previous treatment with sefaxersen
- Treatment with oral or intravenous (IV) corticosteroids with a dose equivalent to # 7.5 milligrams per day (mg/day) of prednisone for 7 days or equivalent to # 5 mg/day of prednisone for 14 days within 90 days prior to screening
- Treatment with corticosteroids with systemic effects during screening
- Treatment with a systemic calcineurin inhibitor within 2 months prior to screening or during screening
- Treatment with anti-CD20 therapy within 9 months of screening or during screening
- Treatment with other systemic immunosuppressive agents within 6 months of randomization including, but not limited to, complement inhibitors, alkylating agents (e.g., cyclophosphamide or chlorambucil), azathioprine, or mycophenolate
- Planned major procedure or major surgery during screening or the study
- Substance abuse within 12 months prior to screening or during screening
- Any serious medical condition or abnormality in clinical laboratory tests that precludes an individual's safe participation in and completion of the study

# ForPatients

*by Roche*

- History of malignancy within < 5 years prior to screening, with the exception of malignancies with a negligible risk of metastasis or death
- Usage of Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-based therapy (i.e., GLP-1 mono-agonists, GLP-1/GIP dual agonists, etc.) within 90 days prior to screening or during screening, or intent to initiate during the study period