

Fase IIa, 2:2:1 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallelgroep, multicentrum klinische studie om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetica te onderzoeken van recombinante humane oplosbare Fc-gamma receptor IIb (SM101) voor intraveneuze toepassing bij de behandeling van patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) met of zonder een voorgeschiedenis van lupus nefritis

Gepubliceerd: 21-10-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

De primaire doelstelling is: het beoordelen van de veiligheid van 6,0 mg/kg en 12 mg/kg SM101 per week bij SLE-patiënten met of zonder voorgeschiedenis van lupus nefritis. De secundaire doelstelling is: het beoordelen van de werkzaamheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37386

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SMILE (SM101 in Lupus Erythematosus)

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Auto-immuunziekte, systemische lupus erythematosus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SuppreMol GmbH

Overige ondersteuning: SuppreMol GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: SM101, therapie, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsparameters: Lichamelijk onderzoek, vitale functies,

lichaamstemperatuur, lichaamsgewicht, electrocardiogram (ECG), veiligheids

laboratoriumbepalingen, anti-drug antibody (ADA)/neutralising anti-drug

antibody (NADA), bijwerkingenregistratie

Werkzaamheidsparameters: Totale- en nierziektescorbeoordelingen, proteïnurie,

urinebezinking, GFR, biologische markers, anti-dsDNA, anti-C1q, C3, C4, uNGAL,

gebruik van rescuemedicatie

Farmacokinetische parameters: SM101 PK: Cmax, tmax, t1/2, AUC0-t, AUC0-*, Cl,

MRT, Vd en Vdss

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij auto-immuunziekten als SLE of ITP verliest het immuunsysteem van de patiënt het vermogen onderscheid te kunnen maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde eiwitten. Als gevolg hiervan worden antilichamen aangemaakt die de lichaamseigen eiwitten herkennen. Deze antilichamen vormen immuuncomplexen die voortdurend het immuunsysteem activeren omdat het lichaamseigen eiwit geproduceerd blijft worden. Deze chronische aandoening kan jaren voortduren en leiden tot ernstige orgaanbeschadiging en tot de dood van de patiënt. Bij SLE vormen de humane auto-antilichamen complexen met dubbelstrengs-DNA (dsDNA), nucleosomen, complement component 1q (C1q) en andere lichaamseigen structuren, die vervolgens worden herkend door celgebonden Fc-receptoren die mediëren voor fagocytose van deze immuuncomplexen, hetgeen leidt tot ontsteking, orgaanbeschadiging en extra immunologische activering.

Het recombinant humaan SM101 wedijvert om de interactie met immuuncomplexen, waardoor de binding van deze immuuncomplexen aan de cel wordt voorkomen. In in-vitro- en in-vivo-experimenten kon worden aangetoond dat toediening van SM101 op significante wijze antigeenpresenterende cellen en de secretie van interleukine-6 (IL6) en tumor-necrose-factor (TNF) remt, hetgeen remming van de B-cellen en verminderde hoeveelheden pathogenische antilichamen tot gevolg had. Het resultaat is dat de feedback-loop van de auto-antilichaamproductie, de immuuncomplex-vorming en de herstimulatie van immuuncellen wordt geremd en, als gevolg hiervan, ontsteking, orgaanbeschadiging en extra immunologische activering worden voorkomen. Tegelijkertijd resulteert de remming van de fagocytose tot een stijging van de concentratie van circulerende immuuncomplexen, hetgeen leidt tot apoptose van auto-reactieve B-cellen die met deze immuuncomplexen reageren via hun hoge affiniteit voor de B-cel-receptor (Xiang et al., 2007). De eliminatie van auto-reactieve plasmacellen leidt tenslotte tot een nieuwe homeostase in het immuunsysteem en vervolgens tot een genezend effect dat de prognose van de patiënten voor de lange termijn verandert.

Behandeling met SM101 heeft het voordeel dat de immuniteit van de patiënt niet gedurende langere perioden wordt onderdrukt. De oplosbare Fc-receptor heeft een relatief korte halfwaardetijd. Dit zorgt ervoor dat de patiënt, zodra de behandeling wordt gestaakt, over volledige immuniteit beschikt. Bovendien reageert SM101 specifiek met immuuncomplex IgG en hindert de

complementactivering of IgM-productie niet. Derhalve zijn opportunistische infecties gedurende de behandeling met SM101 niet te verwachten. Het werkingsmechanisme van SM101 wordt echter nog niet geheel begrepen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is:

het beoordelen van de veiligheid van 6,0 mg/kg en 12 mg/kg SM101 per week bij SLE-patiënten met of zonder voorgeschiedenis van lupus nephritis.

De secundaire doelstelling is:

het beoordelen van de werkzaamheid en farmacokinetische eigenschappen (PK) van 6,0 mg/kg en 12 mg/kg SM101 per week bij SLE-patiënten met of zonder voorgeschiedenis van lupus nephritis.

Onderzoeksopzet

Fase IIa, 2:2:1 gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebogecontroleerde PoC klinische trial met parallelle groepen in meerdere centra

Onderzoeksproduct en/of interventie

niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Risico's

Tot dusver zijn tot maart 2011 ongeveer 72 patiënten en gezonde vrijwilligers behandeld met SM101 in 2 trial-onderzoeken. SM101 lijkt in het algemeen goed te worden verdragen en veilig te zijn.

Er zijn echter een aantal patiënten die enige bijwerkingen kunnen ervaren die tot dusver nog niet zijn gerapporteerd.

Net als dit geldt voor andere therapeutische eiwitten, kan toediening van SM101 tekenen van een allergische reactie op de stof veroorzaken. Deze tekenen kunnen zijn huiduitslag, roodheid, jeuk, acute circulatiestoornissen in combinatie met een stijging of daling van de bloeddruk, een stijging van de hartfrequentie, duizeligheid, rillingen, ademnood (dyspneu), misselijkheid of, in zeldzame gevallen, een anafylactische shock. Een anafylactische shock is de ernstigste vorm van een allergische reactie die kan leiden tot een plotselinge afname van de bloedcirculatie of van het ademhalingssysteem. Onmiddellijk zullen adequate maatregelen moeten worden genomen indien een dergelijk zeldzaam geval optreedt.

Andere symptomen van een allergische reactie zijn bijvoorbeeld: hoofdpijn, koorts, braken, irritatie van de buik van de patiënt, pijn in gewrichten en spieren, pijn in het algemeen, diarree, huidoedeem of irritatie van de slijmvliezen in de neus of keel. Lokale ontstekingen als zwellingen, roodheid, blauwe plekken, harder worden van de huid en jeuk op de toedieningsplaats van de injectie kunnen ook optreden.

De bijwerkingen kunnen een licht ongemakkelijk gevoel veroorzaken of kunnen ernstig genoeg zijn om levensbedreigend of dodelijk te zijn. De patiënten zullen zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen en de toediening van het geneesmiddel zal worden gestopt als zich ernstige bijwerkingen voordoen. De aanwezigheid van infectieuze, ofwel besmettelijke samenstellingen in het geneesmiddel is onwaarschijnlijk maar kan niet volledig worden uitgesloten.

Onderzoek naar het effect van SM101 op het ongeboren kind is nog niet beschikbaar. Om veiligheidsredenen is het derhalve nodig dat zowel vrouwelijke als mannelijke deelnemers aan de studie en hun partners gedurende de gehele studie anticonceptiemiddelen gebruiken. Dierexperimenteel onderzoek naar de toxiciteit voor de ontwikkeling liet geen bijwerkingen zien voor foetus of moederdier. Als de patiënt of een partner van de patiënt gedurende de klinische trial zwanger zou worden, moet de onderzoeksarts onmiddellijk hiervan op de hoogte worden gesteld.

Onderzoek naar de expressie van SM101 in de moedermelk is niet beschikbaar. Om onnodige risico's te vermijden, moet de patiënt gedurende de trial regelmatig worden onderzocht voor controle. De onderzoeksarts zal de patiënt in een gedetailleerd gesprek informeren over de aandoeningen die kunnen ontstaan en waarvoor het nodig is onmiddellijk contact op te nemen met de onderzoeksarts. Het afnemen van bloedmonsters kan op de plaats van de bloedafname leiden tot ontsteking, pijn, zwelling, roodheid en/of blauwe plekken (hematomen).

Er kunnen ook andere bijwerkingen optreden die niet kunnen worden voorspeld. Om ervoor te zorgen dat de bijwerkingen minder ernstig en belastend worden, zullen andere geneesmiddelen worden verstrekt.

Voordelen

Het is niet precies bekend of er van de deelname aan de trial een klinisch voordeel te verwachten is, hoewel we hopen dat de patiënt baat zal hebben bij de behandeling. Dit kan echter niet worden gegarandeerd. De informatie die we op basis van de resultaten van deze studie verkrijgen, zou ons kunnen helpen bij de behandeling van toekomstige patiënten met systemische lupus erythematosus.

Contactpersonen

Publiek

SuppreMol GmbH

SuppreMol GmbH, Am Klopferspitz 19
Martinsried 82152
DE

Wetenschappelijk

SuppreMol GmbH

SuppreMol GmbH, Am Klopferspitz 19
Martinsried 82152
DE

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. Patiënt heeft, voorafgaand aan enige studie gerelateerde verrichtingen, een schriftelijke geïnformeerde toestemmingsverklaring ingeleverd
2. Mannelijke of vrouwelijke volwassen patiënten met een leeftijd van 18 jaar of ouder
3. Patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg en ≤ 100 kg
4. Ten minste 4 criteria van de herziene criteria van het American College of Rheumatology (ACR) gedocumenteerd in de anamnese
5. Een SELENA-SLEDAI-score van ten minste 6 binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste IP-dosering.

Een subpopulatie zal bovendien de volgende criteria vervullen voor lupus nephritis:

a) Een voorgeschiedenis van klasse III, IV, of een combinatie daarvan met klasse V glomerulonefritis, binnen 36 maanden voorafgaand aan de eerste IP-dosering bevestigd door middel van een nierbiopsie conform de International Society of Nephrology (ISN) en de Renal Pathology Society (RPS)

De patiënt had nooit een zuivere klasse V of VI glomerulonefritis tijdens het verloop van de ziekte

EN

b) Proteïnurie tussen $> 0,2$ tot $\leq 3,5$ g/dag bij SCR

6. Patiënten met een huidige serologische actieve status, gedefinieerd als abnormale laboratoriumwaarden van de laatste 2 lokale serummonsters voor de volgende parameters:

a) serumantilichamen tegen dubbelstrengs DNA (anti-dsDNA) boven de bovengrens van normaal (ULN)

OF/EN

b) complementcomponent 3 (C3) onder de ondergrens van normaal (LLN)

Afwijkingen zullen door een centraal laboratorium worden bevestigd tijdens screening

7. Patiënten met immunosuppressieve SLE-behandeling (indien die er zijn) anders dan vermeld onder 8, hebben hun SLE-behandeling als volgt voltooid voorafgaand aan de eerste IP-dosering:

a) B-cel verminderende middelen (bijv. rituximab, epratuzumab, enz.) voor ten minste 48 weken

b) B-cel modifierende middelen (bijv. belimumab, atacicept, enz.) voor ten minste 24 weken

c) Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG's) voor ten minste 12 weken

d) Alle andere immunosuppressieve SLE-behandelingen (bijv. methotrexaat, cyclofosfamide, ciclosporine, tacrolimus, enz.) voor ten minste 8 weken

8. Patiënten met een stabiele onderhouds immunosuppressieve SLE-behandeling (indien deze er is) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste IP-dosering die bestaat uit:

≤ 20 mg/dag prednison (of equivalent)

alleen of in combinatie met hetzij

a) ≤ 2 mg/kg/dag azathioprine (AZA)

OF

b) ≤ 2 g/dag mycofenolaatmofetil (MMF) [of equivalent]; 9. De onderhouds

immunosuppressieve SLE-behandeling is bedoeld om stabiel te blijven tijdens de klinische trial maar ten minste binnen 4 weken na de eerste IP dosering

10. Patiënten met een stabiele adjuvante onderhouds SLE-behandeling (indien die er is) zoals antimalariamiddelen, angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), cyclo-oxygenaseremmers, anticoagulatie- en antibloedplaatjesmiddelen, hormoonsubstitutie therapie, enz. binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste IP-dosering. De adjuvante onderhouds-SLE-behandeling is bedoeld om stabiel te blijven tijdens de klinische trial maar ten minste binnen 4 weken na de eerste IP dosering

11. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet binnen 3 weken voorafgaand aan de eerste IP-dosis een serumzwangerschapstest worden uitgevoerd met negatief resultaat en op studiedag 1 moet een urinezwangerschapstest met negatief resultaat worden gedaan

12. Zowel vrouwen in de vruchtbare leeftijd als mannen moeten voorafgaand aan de inclusie, gedurende de studie en tot en met 12 weken na staken van IP een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken (Appendix 7)

13. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus ≤ 2 , met een

levensverwachting van minimaal 9 maanden (Appendix 8)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke patiëntes die gedurende de studieperiode zwanger zijn of borstvoeding geven, zwanger zouden kunnen zijn of zwanger willen worden
2. Patiënten met actieve SLE neurologische aandoening conform de ACR SLE criteria, zoals beschreven in sectie 8 van de herziene ACR SLE criteria, binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste IP-dosering
3. Patiënten met niet-lupusgerelateerde nierziekten of microtrombotische ziekte geassocieerd met antifosfolipide syndroom
4. Patiënten met bekende actieve retrovirale infectie, zoals humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B of C
5. Patiënten met andere acute infecties (behalve lichte infecties zoals een gewone verkoudheid) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste IP-dosering
6. Patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
7. Patiënten met inadequate leverfunctie uitgedrukt als ten minste één van de volgende:
 - a) Aspartaataminotransferase (AST) > 3 keer ULN OF
 - b) Alanineaminotransferase (ALT) > 3 keer ULN OF
 - c) Serumbilirubine > 3 keer ULN
8. Elk type aandoening die het vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om zich te houden aan alle onderzoeksprocedures verstoort
9. Bekende overgevoeligheid voor een recombinant E. coli-afgeleid product of een IP-hulpstof (Polysorbaat 20, mannitol, sucrose)
10. Patiënten die deelnemen aan een gelijktijdig klinisch geneesmiddelenonderzoek of worden behandeld met een ander IP binnen 4 weken of vijf terminale halfwaardetijden (welk van beide het langst is) voorafgaand aan de eerste IP-dosering
11. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik binnen de afgelopen 5 jaar
12. Elke aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker voor de patiënt een onnodig risico zou betekenen of de onderzoeksresultaten zou verstoren
13. Patiënten met een actieve maligniteit
14. Patiënten met actieve, ernstige, levensbedreigende ziekten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	30-11-2011
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	soluble Fc-gamma receptor IIb
Generieke naam:	soluble Fc-gamma receptor IIb

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2010-023396-25-NL

Register

CCMO

ID

NL38259.058.11