

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van BII059 te evalueren in volwassen deelnemers met actieve systemische lupus erythematoses die daarnaast een niet-biologische standaardbehandeling voor lupus ontvangen

Gepubliceerd: 13-09-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505696-74-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling van dit onderzoek is het aantonen van de werkzaamheid van BII059 in vergelijking met placebo bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49909

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

230LE304 / TOPAZ-2

Aandoening

- Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)

Synoniemen aandoening

Lupus, systemische lupus erythematodes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BII059, SLE, Systemische Lupus Erythematodes

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Percentage deelnemers dat in week 52 een respons van 4 heeft bereikt op de systemische lupus erythematodes responderindex (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index, SRI-4)

Secundaire uitkomstmaten

1. Percentage deelnemers dat in de loop van de week een SRI-4-respons heeft bereikt
2. Percentage deelnemers met ten minste 4 gewrichten (zowel gezwollen als gevoelige) bij aanvang, die in week 52 een Joint-50-respons bereikten.
3. Percentage deelnemers met OCS ≥ 10 milligram per dag (mg/dag) bij baseline, die een OCS-reductie hebben tot $\leq 7,5$ mg/dag in week 40, die aanhoudt tot week 52 zonder dat de ziekte verergert van week 40 tot week 52
4. Percentage deelnemers met een CLASI-A-score ≥ 10 bij baseline die een verbetering van 50% ten opzichte van baseline bereikten in het gebied van de ziekte van Cutane Lupus Erythematosus en de respons op de Severity Index

Activity Score (CLASI-50) in week 16

5. Op jaarbasis opflakkeringspercentage tot en met week 52
6. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de Physician's Global Assessment (PGA) - Score op visueel-analoge schaal (VAS) per bezoek
7. Percentage deelnemers dat per bezoek een op de British Isles Lupus Activity Group (BILAG) gebaseerde Combined Lupus Assessment (BICLA)-respons heeft behaald
8. Tijd tot aanvang van de SRI-4-respons houdt aan tot week 52
9. Percentage deelnemers dat per bezoek een SRI-4-, -5- of -6-respons heeft behaald
10. Percentage deelnemers met een gezamenlijke 50-respons per bezoek
11. Percentage deelnemers met een CLASI-A-baselinescore ≥ 10 die per bezoek een CLASI-20, -50, -70 of -90-respons behaalden
12. Percentage deelnemers met een CLASI-A-score bij baseline ≥ 10 die een CLASI-A-score van ≤ 1 behaalden op basis van Vis
13. Tijd tot de eerste Britse eilanden Lupus Activity Group-2004 (BILAG-2004) Ernstige uitbarsting door bezoek
14. Tijd tot de eerste ernstige opflakkering van SFI tijdens de dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode, waarbij ernstige opflakkering wordt gedefinieerd met behulp van de SFI-definitie
15. Percentage tijd doorgebracht in LLDAS.
16. Percentage deelnemers met aanhoudende LLDAS zoals gedefinieerd door het aantal deelnemers met ≥ 3 , ≥ 5 en ≥ 7 opeenvolgende bezoeken in LLDAS tot en met week 52.
17. Percentage deelnemers dat LLDAS behaalde in week 52.

deelnemers met baseline-OCS ≥ 10 mg/dag die $\leq 7,5$ mg/dag bereikten in week 52

16. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de lupusspecifieke gezondheidsgelateerde levenskwaliteitsvragenlijst (LupusQoL)-score

17. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de score van de Short Form Health Survey-36 (SF-36).

18. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de functionele beoordeling van de therapie-vermoeidheidsscore voor chronische ziekten (FACIT-vermoeidheidsscore)

19. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de score van de Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).

20. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in arbeidsproductiviteit en activiteitsstoornissen (WPAI): Lupusscore

21. Aantal deelnemers met tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE*s) en ernstige bijwerkingen (SAE*s)

22. Aantal deelnemers met antilichamen tegen BIIB059

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SLE is een auto-immuunziekte die meerdere orgaansystemen aantast. De ernst van de ziekte is onvoorspelbaar, perioden van verergering van de ziekte of opflakkingen, afgewisseld met perioden van lage ziekteactiviteit en remissie. De presentatie van lupus kan variëren, inclusief maar niet beperkt tot huiduitslag, artritis, bloedarmoede, trombocytopenie, serositis, nefritis, toevallen en psychose

Deze aanvraag betreft een fase 3-onderzoek om de werkzaamheid aan te tonen van BIIB059 in vergelijking met placebo bij deelnemers met actieve SLE, die op de achtergrond een niet-biologische standaardbehandeling (SOC) krijgen voor het

verminderen van de ziekteactiviteit.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505696-74-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het aantonen van de werkzaamheid van BIIB059 in vergelijking met placebo bij deelnemers met actieve systemische lupus erythematoses (SLE), die een standaard achtergrondtherapie voor lupus krijgen voor het verminderen van de ziekteactiviteit

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van BIIB059 te evalueren bij volwassen deelnemers met actieve SLE, inclusief gewrichts- en/of huidklachten, die niet-biologische standaard achtergrondtherapie voor lupus krijgen. Het onderzoek omvat een screeningsperiode van maximaal 4 weken; een dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode van 52 weken en een veiligheidsvervolgperiode (zonder behandeling) van 24 weken (voor diegenen die voortijdig stoppen met de onderzoeksbehandeling of diegenen die de behandelingsperiode van 52 weken voltooien zonder door te gaan met de langetermijnverlenging). Tijdens de screeningsperiode zullen de deelnemers die het informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen alle screeningsprocedures ondergaan om te bepalen of zij in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek. Om in het onderzoek opgenomen te worden, moeten deelnemers momenteel een behandeling ondergaan met een niet-biologische standaard achtergrondtherapie voor lupus, in een stabiele dosis, en de standaardbehandeling voor lupus voortzetten. Deelnemers die in aanmerking komen worden gerandomiseerd en nemen deel aan de dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode van 52 weken. Tijdens deze periode ontvangen de deelnemers de toegewezen onderzoeksbehandeling SC Q4W, met een extra dosis in week 2. De laatste dosis onderzoeksmiddel zal in week 48 worden toegediend. Bij de eerste 3 bezoeken met toediening van het onderzoeksmiddel (week 0, week 2 en week 4), moeten de deelnemers ten minste 1 uur na toediening van de onderzoeksbehandeling in het onderzoekscentrum blijven om te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van mogelijke allergische of anafylactische reacties. Bij de daaropvolgende bezoeken zullen de deelnemers naar goeddunken van de onderzoeker worden gecontroleerd. Tijdens het onderzoek zullen deelnemers die OCS gebruiken in doses van $> 5,0$ mg/dag prednison (of gelijkwaardig) een verplichte afbouwperiode ondergaan. Deelnemers die met succes de behandelingsperiode van 52 weken voltooien, krijgen het aanbod om ofwel deel te nemen aan het langetermijnverlengingsonderzoek of deel te nemen aan het veiligheidsvervolg van 24 weken. Deelnemers die de onderzoeksbehandeling vóór week 48 stopzetten

zal vriendelijk worden verzocht de resterende onderzoeksbeoordelingen tot week 52 te voltooien en vervolgens deel te nemen aan het veiligheidsvervolg van 24 weken. Het langetermijnverlengingsonderzoek maakt geen deel uit van dit onderzoek, het is de bedoeling dat hiervoor een afzonderlijk protocol wordt opgezet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers die met niet-biologische standaard achtergrondtherapieën voor lupus worden behandeld, worden 1:1:1 gerandomiseerd en krijgen BIIB059 450 mg, BIIB059 225 mg of placebo, SC Q4W, met een extra dosis in week 2.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van proefpersonen aan dit onderzoek duurt in totaal maximaal 80 weken, of ongeveer anderhalf jaar. Dit betreft een screeningsperiode (maximaal 4 weken), behandelingsperiode (52 weken) en een vervolperiode (24 weken). Tijdens het gehele onderzoek bezoeken de patiënten ongeveer 22 keer het onderzoekscentrum. Dit betreft maximaal 16 bezoeken tijdens de screenings- en behandelingsperiode, en maximaal 6 bezoeken tijdens de vervolperiode. Als er vóór de behandeling een COVID-19-screening nodig is, moet hiervoor worden getest. In dat geval kan een extra bezoek aan het onderzoekscentrum nodig zijn.

Van de proefpersonen wordt verwacht dat zij het onderzoeksmiddel volgens de instructies innemen en de patiënten ondergaan het volgende: vragen over de medische voorgeschiedenis, het gebruik van co-medicatie/-procedures en ongewenste voorvallen; afname van urinemonsters; meting van vitale functies; meting van gewicht/lengte; lichamelijk onderzoek; huidbeoordelingen; röntgenfoto's van de borst; ECG's, neusuitstrijkje; huidfotografie en vragenlijsten over door de patiënt gerapporteerde resultaten. Van de proefpersonen wordt verwacht dat zij niet deelnemen aan andere medische onderzoeken, hun afspraken voor bezoeken nakomen, instructies van het onderzoeksteam opvolgen, te allen tijde een patiëntenkaart bij zich dragen, geen eicellen doneren, geschikte vormen van anticonceptie gebruiken en informatie over het onderzoek niet in het openbaar bespreken zolang het onderzoek loopt. De proefpersonen krijgen daarnaast het verzoek dagelijks een dagboek in te vullen met vragen over hun SLE en behandeling met corticosteroïden.

Hieronder staan de bijwerkingen die zijn gezien bij minstens 5% van de mensen die in 3 klinische onderzoeken met het onderzoeksmiddel zijn behandeld:

- infectie van de bovenste luchtwegen;
- hoofdpijn;
- diarree;
- verkoudheid;

- urineweginfectie;
- vallen;
- roodheid op de plaats van de injectie;
- gewrichtspijn.

Bijwerkingen kunnen licht of zeer ernstig/levensbedreigend zijn. Ernstige bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten die in een van de eerdere klinische onderzoeken met het onderzoeksmiddel zijn behandeld, zijn overgevoeligheid (allergische reactie), meningitis, pneumonie (een soort longinfectie) en epilepsie (aanval).

SLE is een auto-immuunziekte die meerdere orgaansystemen aantast en een aanzienlijk negatief effect heeft op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van patiënten. Momenteel zijn de meeste therapieën voor behandeling van SLE slechts gedeeltelijk werkzaam en behoorlijk toxisch. Er bestaat dus een on vervulde behoefte aan de ontwikkeling van aanvullende werkzame therapieën voor SLE. Uit de fase 1- en fase 2-werkzaamheidsgegevens van afgeronde klinische onderzoeken met BIIB059 kan worden opgemaakt dat BIIB059 het potentieel heeft om actieve lupus (bijv. lupus huidlaesies en/of gewrichtsklachten) te verminderen en de ziekteactiviteit bij SLE onder controle te houden, wat een aanwijzing is van het gunstige effect van BIIB059 bij patiënten met SLE.

Contactpersonen

Publiek

Biogen

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen

Innovation House, Norden Road 70
Maidenhead Berkshire SL6 4AY
GB

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

- Bij de deelnemer moet ten minste 24 weken vóór de screening de diagnose SLE zijn gesteld en moet hij voldoen aan de classificatiecriteria van de European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) van 2019 voor SLE, bij screening door een gekwalificeerde arts.
- Deelnemer heeft een aangepaste Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-200 (SLEDAI-2K) score ≥ 6 (exclusief alopecia, koorts, lupus-gerelateerde hoofdpijn en organisch hersensyndroom) bij screening (beoordeeld).
- Deelnemer heeft een gewijzigde klinische SLEDAI-2K-score ≥ 4 (exclusief anti-dsDNA, laag complement component 3 [C3] en/of complement component 4 [C4], alopecia, koorts, lupus-gerelateerde hoofdpijn en organisch hersensyndroom) screening (beoordeeld) en randomisatie.
- Deelnemer heeft BILAG-2004 graad A in ≥ 1 orgaansysteem of BILAG-2004 graad B in ≥ 2 orgaansystemen bij screening (beoordeeld) en randomisatie.
- Deelnemers moeten worden behandeld met een van de volgende niet-biologische lupus-SOC-achtergrondtherapieën, gestart ≥ 12 weken vóór de screening en met een stabiele dosis ≥ 4 weken vóór de randomisatie:
 - A). Antimalariamiddelen als op zichzelf staande behandeling.
 - B). Antimalariabehandeling in combinatie met OCS en/of een enkelvoudig immunosuppressivum.
 - C). Behandeling met OCS en/of een enkelvoudig immunosuppressivum. Opmerking: Er kunnen andere in het protocol gedefinieerde inclusiecriteria van toepassing zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van of positief testresultaat voor het humaan immunodeficiëntievirus.
- Huidige hepatitis C-infectie (gedefinieerd als positief voor hepatitis C-virus [HCV]-antilichaam en met detecteerbaar HCV-ribonucleïnezuur [RNA]).
- Huidige hepatitis B-infectie (gedefinieerd als positief voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg] en/of totaal hepatitis B-kern-antilichaam [anti-HBc]).
- Voorgeschiedenis van ernstige herpesinfectie.
- Aanwezigheid van ongecontroleerd hartfalen of congestief hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association.
- Actieve ernstige lupus nefritis waarbij, naar de mening van de onderzoeker, in het protocol gespecificeerde standaardbehandeling onvoldoende is en een agressievere therapeutische aanpak is aangewezen, zoals toevoeging van intraveneuze (IV) cyclofosfamide en/of IV-pulstherapie met corticosteroïden in een hoge dosis of andere behandelingen die niet zijn toegestaan in het protocol; of een eiwit-creatinineverhouding in de urine $> 2,0$ of ernstige chronische nierziekte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 milliliter per minuut per $1,73$ vierkante meter [ml/min/1.73 m^2]), berekend met de verkorte Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-formule.
- Alle andere actieve huidaandoeningen, anders dan cutane lupus erythematoses (CLE), die de beoordeling van CLE tijdens het onderzoek kunnen verstoren, zoals onder meer psoriasis, dermatomyositis, systemische sclerose, lupusachtige huidklachten die niet het gevolg zijn van LE of door geneesmiddelen veroorzaakte lupus.
- Voorgeschiedenis of huidige diagnose van een klinisch significant niet-SLE-gerelateerd vasculitisyndroom.
- Actieve neuropsychiatrische SLE.
- Gebruik van oraal prednison (of een vergelijkbaar middel) van meer dan 20 mg/dag.

Opmerking: er kunnen andere in het protocol gedefinieerde exclusiecriteria gelden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-06-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	BIIB059

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2024
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	CTIS2023-505696-74-00
EudraCT	EUCTR2020-005776-35-NL
CCMO	NL78650.056.21