

Studie 205646: Fase 3 multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 104 weken naar de werkzaamheid en veiligheid van belimumab in combinatie met rituximab bij volwassenen met Systemische Lupus Erythematoses (SLE)

Gepubliceerd: 24-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: Beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie van belimumab en een eenmalige kuur met rituximab bij volwassenen met SLE. Secundair: Andere aspecten van werkzaamheid. Veiligheid en verdraagbaarheid. Vragenlijsten.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50250

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

studie 205646

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

SLE; systemische lupus erythematoses

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: belimumab, combinatie, rituximab, SLE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage deelnemers met ziektecontrole (SLE Disease Activity Index (SLEDAI)-2K score *2), die bereikt is zonder immunosuppressiva en met corticosteroïden in een dosering die equivalent is aan *5 mg/dag prednison in week 52.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste: Klinische remissie (SLEDAI-2K score=0) in week 64.

Andere (bijv.): Klinische of complete remissie (SLEDAI-2K score=0) per visite en voor *24 weken. Ziektecontrole (SLEDAI-2K score *2) in week 104 en per visite. Tijd tot eerste (ernstige) flare. Bijwerkingen. Zie protocol pagina 10-12 voor een complete lijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SLE wordt gekarakteriseerd door antilichamen, inclusief antilichamen tegen dubbelstrengig DNA en door abnormale activatie en differentiatie van B-cellen. Dit wijst erop dat een behandeling van SLE die gericht is op depletie of modulatie van B cellen gunstig kan werken. Belimumab en rituximab zijn

monoklonale antilichamen met verschillende, maar complementaire werkingsmechanismen. Daarom kan de combinatie van beide synergistische effecten hebben bij de behandeling van SLE in vergelijking met de werking van elk van beide alleen. Door een behandeling met belimumab stijgt in principe het aantal perifere B geheugencellen. Deze mobilisatie uit weefsels zou de depletie ervan door rituximab verbeteren. Door belimumab te continueren na een enkele kuur met rituximab zou de verhoogde stimulatie van B-lymfocyten worden onderdrukt, die gezien wordt na monotherapie met rituximab. Daarmee wordt het signaal onderdrukt, dat leidt tot een snel herstel van B cellen.

In dit onderzoek wordt beoordeeld of de combinatie van belimumab en een enkele kuur rituximab de (geregistreerde) behandeling van SLE met belimumab optimaliseert en leidt tot een verbetering van het klinisch beeld in combinatie met een gunstig veiligheidsprofiel.

Protocolamendement 3: toevoeging van een substudie (het effect van de onderzoeksmedicatie op de B-cellen; 6 bloedafnames van ca. 10 ml).

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie van belimumab en een eenmalige kuur met rituximab bij volwassenen met SLE.

Secundair:

Andere aspecten van werkzaamheid. Veiligheid en verdraagbaarheid.

Vragenlijsten.

Onderzoeksopzet

Fase 3 gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 104 weken met 3 studie-armen.

Randomisatie (1:2:1) naar:

A. Belimumab plus 1 kuur rituximab placebo

B. Belimumab plus 1 kuur rituximab

C. Belimumab plus standaardbehandeling met immunosuppressiva (open-label).

Belimumab wordt wekelijks toegediend (200 mg subcutaan) gedurende 51 weken (studie-armen A en B) of 104 weken (studie-arm C).

Rituximab (of placebo) wordt toegediend in week 4 en 6 (intraveneus).

Premedicatie 30 min voor het infuus (incl. methylprednisolon 100 mg iv).

De standaardbehandeling in studie-arm C wordt gedurende 104 weken toegediend.

Na de eerste 12 weken studiebehandeling wordt gestart met de afbouw van de corticosteroïden in alle 3 de studie-armen. Zie protocol pagina 14 voor details.

Deelnemers aan studie-armen A en B starten met een observatieperiode van 52 weken zonder een behandeling met belimumab en/of rituximab van de eerste 52 weken van de studie zijn voltooid.

De SLEDAI-2K evaluaties op de cruciale tijdstippen worden gedaan door blinde onafhankelijke beoordelaars.

Een Independent Data Monitoring Committee (IDMC) zal regelmatig de veiligheidsgegevens beoordelen.
Minstens 200 proefpersonen (400 te screenen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met belimumab met of zonder rituximab. Terugtitratie (en in principe stoppen) van corticosteroiden.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van belimumab met of zonder rituximab. Verminderde ziektecontrole.

Belasting:

Bezoeken elke 4 weken in 1e jaar en elke 8 weken in 2e jaar.

Wekelijks s.c. injectie met belimumab (ca. 1 ml), gedurende 1 (arm A,B) of 2 (arm C) jaar. 2 i.v. infusen met rituximab of placebo (250 ml) en i.v. premedicatie met methylprednisolon (ca. 2,5 ml) (arm A, B).

Lichamelijk onderzoek: elk bezoek.

SLEDAI-2K score: elk bezoek.

Bloedafnames: elk bezoek (30-150 ml, 1.200 ml bloed in totaal).

Zwangerschapstest: elk bezoek.

Alcohol en drugs screen: bij screening.

ECG: bij screening.

Dagboekje (gegevens over toediening van belimumab): 1-2 jaar (zolang belimumab gebruikt wordt).

Vragenlijsten: C-SSRS elk bezoek, FACIT-fatigue, Lupus QoL, WPAI, globale beoordeling 9 keer in totaal.

Optioneel: bloedmonster (6 ml) genetisch onderzoek, 6 bloedmonsters van ca. 10 ml voor optioneel onderzoek van B-cellen.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
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 ≥ 18 jaar.
- * SLE volgens de ACR criteria (minimaal 4/11 criteria).
- * Screening SLEDAI-2K score ≥ 6 (totale score).
- * Onmiskenbaar positieve uitslagen van antilichaamtest. Zie protocol pagina 49 voor details.
- * Stabiel SLE behandelplan bestaande uit een of een combinatie van de volgende geneesmiddelen gedurende minstens 30 dagen voor studiedag 1: corticosteroïden, immunosuppressiva, anti-malaria.. middelen, NSAIDs. Zie protocol pagina 49-50 voor details.
- * Vrouwelijke deelnemer die kinderen kan krijgen die akkoord gaan met het volgen van de anticonceptievoorschriften in appendix 3 van het protocol gedurende de behandelperiode en gedurende minimaal 16 weken na de laatste dosis belimumab en minimaal 12 maanden na de laatste dosis rituximab (of placebo).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Symptomatische herpes zoster in de 3 maanden voor screening.
- * Teken van actieve of latente tuberculose. Zie protocol pagina 50 voor details
- * Klinisch bewijs van significante instabiele of ongecontroleerde acute of chronische ziekte(n) niet ten gevolge van SLE. Zie protocol pagina 51 voor details.
- * Acute of chronische infectie waarvoor behandeling nodig is. Zie protocol pagina 51 voor details.
- * Ernstige lupus nierziekte. Zie protocol pagina 52 voor details.
- * Levend vaccine in de maand voor screening of geplande vaccinatie met levend vaccine tijdens de screening of tijdens de studie.
- * Gebruik in het laatste jaar van belimumab, rituximab, abatacept, elke op B-cellen gerichte behandeling, biologisch niet geregistreerd middel anders dan op B cellen gerichte behandeling. Zie protocol pagina 52 voor details.
- * 3 of meer kuren met systemische corticosteroïden in het laatste jaar.
- * Gebruik in de 90 dagen voor studiedag 1: anti-TNF therapie, anakinra, IV immunoglobulines, >100 mg prednison per dag, plasmaferese.
- * Gebruik in de 60 dagen voor studiedag 1: niet-biologische niet geregistreerde middelen, i.v. cyclofosfamide, een injectie met steroïden.
- * Positieve HIV, hepatitis B of C test.
- * Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-05-2018
Aantal proefpersonen:	10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Benlysta
Generieke naam: belimumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: MabThera
Generieke naam: rituximab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2016-003050-32-NL
CCMO	NL63490.100.17
Ander register	www.gskclinicalstudyregister.com 205646

Resultaten