

Een multicenter, open-label onderzoek om de farmacokinetiek, veiligheid en farmacodynamiek te evalueren van subcutaan gegeven belimumab, een monoklonaal Anti-BLys antilichaam, in combinatie met standaard therapie bij kinderen met Systemische Lupus Erythematodes (SLE)

Gepubliceerd: 29-10-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De hoofddoelstelling is om het PK profiel van 200 mg belimumab SC te typeren in pediatrische patiënten. Een tweede doelstelling is om de veiligheid en verdraagzaamheid van belimumab 200 mg SC te evalueren in pediatrische patiënten en daarnaast het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52524

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een open-label onderzoek met sc belimumab bij kinderen met SLE

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

SLE, Systemische Lupus Erythematodes

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Belimumab, Kinderen, SLE, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Waargenomen belimumab-concentraties bij week 12.
- Steady-state farmacokinetische-parameters: C_{avg} (AUC), C_{max} , C_{min} (op basis van PK-schattingen van de populatie).

Secundaire uitkomstmaten

- Incidentie van ongewenste voorvallen, ernstige ongewenste voorvallen en ongewenste voorvallen van bijzonder belang tot en met week 52
- Verandering van baseline in biomarkers ($C3$ / $C4$, anti-dsDNA, B-cel subsets en immunoglobulinen) op week 12 en 52.
- Percentage personen met een ≥ 4 -punts reductie ten opzichte van de uitgangswaarde in SELENA SLEDAI op week 12 en 52.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de farmacokinetiek, veiligheid en farmacodynamiek te evalueren van herhaalde dosissen 200 mg belimumab subcutaan toegediend in pediatrische patiënten van 5 t/m 17 jaar oud met systemische

lupus erythematoses met een achtergrond van behandeling volgens de zorgstandaard.

Doel van het onderzoek

De hoofddoelstelling is om het PK profiel van 200 mg belimumab SC te typeren in pediatrische patiënten. Een tweede doelstelling is om de veiligheid en verdraagzaamheid van belimumab 200 mg SC te evalueren in pediatrische patiënten en daarnaast het farmacodynamische profiel van belimumab te typeren. Een laatste sub doelstelling is het typeren van de impact van belimumab 200 mg SC op ziekteactiviteit in pediatrische SLE patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een eenarmige, eenarmige, open label studie om de PK, veiligheid en PD te evalueren van belimumab SC met standaard behandeling in ongeveer 24 pediatrische patiënten in de leeftijd van 5 t/m 17 jaar en een gewicht van ten minste 15 kg met actieve SLE. De studie bestaat uit:

- Deel A: Open-label, 12 weken behandel fase
- Deel B: optionele 40-weeken vervolg fase voor elke proefpersoon die deel A heeft voltooid.
- Follow-up beoordelingen op 8 en 16 weken na de laatste dosis van belimumab SC.
- Optionele verlengingsfase voor toegang: Optionele verlengingsfase na week 52, uitsluitend voor in aanmerking komende deelnemers die deel B voltooien (bijv. deelnemers uit landen waar de IV-formulering niet is goedgekeurd voor pediatrisch gebruik; of deelnemers bij wie IV Benlysta niet geschikt is vanwege medische redenen of aanzienlijke logistieke uitdagingen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Als uit het geschiktheidsonderzoek blijkt dat de deelnemer door kan gaan met het onderzoek, start de behandelperiode van het onderzoek. Deelnemers worden toegewezen aan een van de drie cohorten op basis van hun gewicht op het beginpunt (baseline). Cohort 1 omvat deelnemers met een lichaamsgewicht >50 kg, cohort 2 omvat deelnemers met een lichaamsgewicht tussen de 30 en 50 kg. Cohort 3 omvat deelnemers met een lichaamsgewicht onder de 30 kg. In deel A zal cohort 1 wekelijkse subcutane injecties 200 mg belimumab ontvangen, cohort 2 ontvangt elke 10 dagen een injectie en cohort 3 elke 2 weken. In deel B zal de doseringsfrequentie afhangen van het lichaamsgewicht en de frequentie wordt op basis van voorgedefinieerde criteria aangepast als het lichaamsgewicht verandert. De optionele verlengingsfase is bedoeld om een regeling te bieden voor voortgezette toegang tot belimumab SC vanaf week 52. De duur van deze optionele verlengingsfase zal afhangen van de leeftijd van de deelnemers en de voorwaarden om in aanmerking te komen. Tijdens de verlengingsfase kan de doseringsfrequentie veranderen op basis van veranderingen in het lichaamsgewicht van de deelnemer. Deelnemers die ingeschreven in de optionele toegangsverlengingsfase zullen worden teruggetrokken van de

behandeling als zij de leeftijd van 18 jaar bereiken, als Belimumab SC of IV een licentie krijgt en commercieel beschikbaar wordt voor pediatrisch gebruik in Nederland.

Inschatting van belasting en risico

De studie maakt gebruik van belimumab SC bij de pediatrische populatie, waardoor patiënten het potentieel hebben om hun medicatie thuis toe te dienen en de belasting van bezoeken aan een infusiecentrum te verminderen.

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie. Over het algemeen lijkt het positieve risicoprofiel van IV belimumab in het BEL114055 pediatrische SLE-populatie consistent met dat van volwassen IV- en SC-onderzoekspopulaties.

Last:

Screeningsperiode: een (cohort 1&2) of twee (cohort 3) bezoeken aan het ziekenhuis inclusief • bloed- (27 ml) en urineverzameling, • zwangerschapstest (indien van toepassing), • evaluatie van de activiteit van de SLE, • evaluatie van de algemene gezondheidstoestand incl. lichamelijk onderzoek en ECG, • training in gebruik auto-injector.

Deel A, 12 weken behandeling: 6 bezoeken aan het ziekenhuis gedurende een periode van 12 weken inclusief • bloed- (alle bezoeken, meestal 7 of 20 ml per keer en dag 1 21 ml) en urine- (meeste bezoeken) verzameling voor veiligheidstesten, het meten van de hoeveelheid belimumab in het bloed en / of evaluatie van de effecten van belimumab, • zwangerschapstest (alle bezoeken, indien van toepassing), algemene evaluatie van de gezondheidstoestand incl. lichamelijk onderzoek (alle bezoeken), • beoordeling van de activiteit van SLE (eenmaal aan het begin en eenmaal aan het einde). Afhankelijk van het gewicht: wekelijks, om de 10 dagen of tweewekelijkse injecties (1 ml met auto-injector) en invullen van het injectiedagboek.

Deel B, optionele behandeling van 40 weken: 7 bezoeken aan het ziekenhuis gedurende een periode van 40 weken inclusief • bloed- (alle bezoeken, meestal 7 of 20 ml per keer) en urine- (meeste bezoeken) verzameling voor veiligheidstesten, meting van de hoeveelheid belimumab in het bloed en / of evaluatie van de effecten van belimumab, • zwangerschapstest (alle bezoeken, indien van toepassing), algemene evaluatie van de gezondheidstoestand incl. lichamelijk onderzoek (alle bezoeken), • beoordeling van de activiteit van SLE (eenmaal aan het einde). Afhankelijk van het gewicht: wekelijks, om de 10 dagen of tweewekelijkse injecties en invullen van het injectiedagboek.

8 weken na behandeling, bezoek aan het ziekenhuis: • bloed (20 ml) en urine afnemen, - zwangerschapstest (indien van toepassing), - algemene evaluatie van de gezondheidstoestand incl. fysiek onderzoek

16 weken na behandeling, telefoontje vanuit het ziekenhuis naar de deelnemer: - zwangerschapstest (indien van toepassing), - algemene evaluatie van de gezondheidstoestand.

In de optionele verlengingsfase, na het bezoek van week 52, zullen de deelnemers om de 12 weken terugkeren naar het ziekenhuis voor gewichtsmeting, zwangerschapstest (indien van toepassing), -en tot slot algemene evaluatie van de gezondheidstoestand. Bij de follow-upbezoeken van 8 en 16 weken zullen SAE's en de resultaten van urinezwangerschapstests thuis telefonisch worden verzameld

(indien van toepassing). De 8-weken en 16-weken follow-up kunnen worden uitgevoerd tijdens een kliniekbezoek overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor delen A en B van het onderzoek

1. Proefpersonen in de leeftijd op dag 1 van 5 t/m 17 jaar.

2. Actieve SLE volgens de ACR criteria (minimaal 4/11 criteria). (Appendix 9 van het protocol)
3. Screening SLEDAI-2K score ≥ 6 (totale score). (Appendix 10 van het protocol)
4. Onmiskenbaar positieve uitslagen van antilichaamtest. Zie protocol pagina 48 voor details.
5. Stabiel SLE behandelingschema 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 48-49 voor details.
6. Lichaamsgewicht ≥ 15 kg.
7. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers. Vrouwelijke deelnemer die kinderen kan krijgen die akkoord gaan met het volgen van de anticonceptievoorschriften in appendix 4 van het protocol gedurende de behandelperiode en gedurende minimaal 16 weken na de laatste dosis belimumab.
8. Proefpersoon tekent en dateert een schriftelijke bij de leeftijd behorende instemmings /toestemmingsformulier en de ouders/voogd geven schriftelijke toestemming indien deelnemer in de leeftijd van 5 t/m 15 jaar is.

Optionele verlengingsfase

1. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers die week 52 van het 200908 onderzoek hebben voltooid.
2. Leeftijd < 18 jaar bij voltooiing van week 52.
3. Gedocumenteerd bewijs van klinisch voordeel in de studie van 200908 naar het oordeel van de onderzoeker.
4. In staat om te voldoen aan ziekenhuisbezoeken en vereiste onderzoekstesten.
5. Intraveneuze (IV) Benlysta is momenteel niet toegelaten voor pediatrisch gebruik in het land van de deelnemer; OF gedocumenteerd bewijs van de reden waarom IV Benlysta niet geschikt is voor deze deelnemer die een voortgezette behandeling met belimumab SC nodig heeft.
6. Overeenstemming over de geschiktheid van de deelnemer met de Medische Monitor voorafgaand aan de inclusie van de deelnemer in de optionele verlengingsfase van het onderzoek.
7. De deelnemer ondertekent en dateert een schriftelijke bij de leeftijd behorende toestemmingsverklaring die specifiek is voor de verlengingsfase en de ouder of wettelijke voogd (of geëmancipeerde minderjarige) geeft schriftelijke geïnformeerde toestemming die specifiek is voor de verlengingsfase.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor delen A en B van de studie

1. Glomerulusfiltratiesnelheid van minder dan 30 mL/min.
2. Acute ernstige nefritis, zie protocol p. 50 voor details.
3. Eerdere transplantatie van grote organen of Hematopoëtische stamcel/beenmerg transplantatie

4. Klinisch bewijs van significante instabiele of ongecontroleerde acute of chronische of ziekte(n) niet ten gevolge van SLE. Zie protocol p. 50 voor details.
 5. Geplande chirurgische ingreep of geschiedenis van andere medische ziekte, afwijkende bloedwaarde, of conditie die naar mening van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt maakt voor deelname.
 6. Een geschiedenis van kwaadaardige gezwellen in de afgelopen 5 jaar.
 7. Bewijs van ernstig risico op zelfmoord, inclusief eventuele voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag in de afgelopen 6 maanden, of patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker, een aanzienlijk risico op zelfmoord vormen.
 8. Eerdere primaire immunodeficiëntie
 9. IgA deficiëntie (IgA niveau <10 mg/dL).
 10. Acute of chronische infectie waarvoor behandeling nodig is. Zie protocol pagina 44 voor details.
 11. $\geq$ Graad 3 afwijkend labwaarde, (zie protocol pagina 51 en Appendix 2, Sectie 10.2.1)
 12. Eerdere anafylactische reactie op parenterale toediening van contrastmiddelen, humane of muriene eiwitten of monoklonale antilichamen, of voor één van de hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel.
 13. Ooit behandeld met belimumab (BENLYSTA).
 14. In de 364 dagen voor dag 1 gebruik van- elke op B-cellen gerichte behandeling, - Abatacept, -biologisch niet geregistreerd middel. Zie protocol pagina 51/60 voor details.
 15. 3 of meer kuren met systemische corticosteroïden voor bijkomende aandoeningen
 16. Gebruik in de 90 dagen voor studiedag 1: - anti-TNF therapie, - Interleukine-1-receptorantagonist, - i.v. immunoglobulines, plasmaferese.
 17. Gebruik in de 60 dagen voor studiedag 1: - i.v. cyclofosfamide, - niet-biologische niet geregistreerde middelen, nieuwe immunosuppressieve / immunomodulerende middelen - hoge dosis prednison of equivalent ($> 1,5$ mg / kg / dag) of IM of IV steroïde injectie.
 18. Levend vaccin of levend verzwakt vaccin in de 30 dagen voor studiedag 1.
 19. Actieve CZS-lupus die therapeutische interventie vereist binnen 60 dagen voor studie dag 1.
 20. Vereiste niervervangingstherapie binnen 90 dagen na dag 1 of huidige niervervangingstherapie.
 21. Deelname aan een interventioneel klinisch onderzoek, gelijktijdig of binnen 6 maanden voor screening. Deelname aan een observationeel onderzoek kan worden toegestaan.
 - 22/23/24. Positieve HIV, hepatitis B of C test.
 25. Drugs of alcohol misbruik of afhankelijkheid, op dit moment of in de 364 dagen voorafgaand aan de dag 1.
 26. Zijn naar het oordeel van de onderzoeker niet in staat of onwaarschijnlijk om belimumab toe te dienen via SC-injectie en hebben geen betrouwbare bron om de injectie toe te dienen.
 27. "Kinderen in pleegzorg" zie protocol blz 53 voor details.
- Zwangerschap/borstvoeding

Optionele verlengingsfase

1. Vrouwelijke deelnemer heeft een positieve urine-zwangerschapstest tijdens week 52 bezoek.
2. Vrouwelijke deelnemer wenst zwanger te worden bij of binnen 4 maanden na het bezoek van week 52.
3. Deelnemer heeft een verandering in zijn/haar medische geschiedenis doorgemaakt die, naar het oordeel van de onderzoeker, voortzetting van de toediening van belimumab-therapie zou contra-indiceren.
4. Deelnemer heeft een levend vaccin ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan week 52

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-04-2021
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2018-004645-16-NL
CCMO	NL71295.078.19
Ander register	www.gsk-clinicalstudyregister.com; 200908

Resultaten

Einddatum onderzoek: 12-10-2022

Datum resultaten gemeld: 21-06-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
06-06-2023