

Samenvatting van resultaten van klinisch onderzoek

Voor leken



Een onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van de geneesmiddelen elsubrutinib en upadacitinib voor patiënten met systemische lupus erythematoses, wanneer deze afzonderlijk of in combinatie worden toegediend

Algehele samenvatting

- Lupus is een ziekte die optreedt wanneer het immuunsysteem van het lichaam zijn eigen gezonde weefsels en organen aanvalt, wat ontstekingen veroorzaakt.
- Systemische lupus erythematosus (SLE) is de meest voorkomende vorm van lupus en kan de huid, gewrichten, hart, longen, nieren, circulerende bloedcellen en hersenen aantasten.
- Er zijn behandelingen beschikbaar maar die werken niet hetzelfde voor alle patiënten of verliezen hun werking na verloop van tijd.
- In dit onderzoek testten onderzoeksartsen de geneesmiddelen elsubrutinib, upadacitinib, lage dosis ABBV-599 (elsubrutinib + upadacitinib) en hoge dosis ABBV-599 bij patiënten met matige tot ernstige actieve SLE.
- Dit onderzoek vond tussen juli 2019 tot juli 2022 in 19 landen plaats.
- De patiënten werden aan het begin van het onderzoek willekeurig (door toeval) in 1 van de 5 groepen geplaatst.
- Vier groepen kregen verschillende onderzoeksbehandelingen en één groep kreeg placebo (ziet eruit als de onderzoeksbehandeling maar bevat geen geneesmiddel).
- Het hoofddoel van het onderzoek was het bepalen van het percentage patiënten dat een SLE-responderindex (SRI)-4 en een streefdosis steroïde medicatie bereikte in week 24.
- De SRI-4 is een meting voor hoe goed patiënten reageren op behandeling van hun actieve SLE-symptomen zonder verergering van andere tekenen en symptomen van SLE.
- Het onderzoek toonde aan dat 54,8% van de patiënten die werden behandeld met upadacitinib en 48,5% van de patiënten die werden behandeld met een hoge dosis ABBV-599 in week 24 SRI-4 bereikte en de streefdosis steroïden in vergelijking met 37,3% van de patiënten die werden behandeld met placebo.
- Een geplande vroege (tussentijdse) analyse van de gegevens werd uitgevoerd nadat 50% van de patiënten week 24 bereikte of zich uit het onderzoek terugtrok.
- De tussentijdse analyse toonde aan dat behandelingen met elsubrutinib of een lage dosis ABBV-599 geen voordeel boden aan de patiënten. Er waren geen veiligheidsproblemen.
- 36,1% van de patiënten in het onderzoek kreeg bijwerkingen. Bijwerkingen zijn medische voorvallen waarvan de onderzoeksartsen denken dat ze mogelijk verband houden met de onderzoeksbehandeling.
- De meest voorkomende bijwerkingen waren urineweginfectie (een infectie van de nieren en/of blaas, ook wel een UWI genoemd), gordelroos (een pijnlijke huiduitslag met door een virus veroorzaakte blaren) en hoofdpijn.
- De resultaten van het onderzoek zullen door onderzoekers worden gebruikt voor de verdere ontwikkeling van dit geneesmiddel.
- Als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen en vragen heeft over uw persoonlijke zorg, neem dan contact op met de onderzoeksarts of het personeel van uw onderzoekscentrum.

1. Algemene informatie over het onderzoek

1.1. Waarom werd het onderzoek uitgevoerd?



Lupus is een ziekte die optreedt wanneer het immuunsysteem van het lichaam zijn eigen gezonde weefsels en organen aanvalt, wat ontstekingen veroorzaakt.

Systemische lupus erythematoses (SLE) is de meest voorkomende vorm van lupus. Het kan de huid, gewrichten (waar 2 of meer botten samenkomen), hart, longen, nieren, circulerende bloedcellen (cellen die door het bloed bewegen om zuurstof te vervoeren, infecties bestrijden en bloedingen stoppen) en hersenen aantasten.

De symptomen zijn voor elke patiënt verschillend, maar kunnen onder meer vermoeidheid, gewrichtspijn, uitslag en koorts zijn. Wanneer de symptomen erger worden, wordt dit een opflakking genoemd.

Er zijn behandelingen beschikbaar maar die werken niet hetzelfde voor alle patiënten of verliezen hun

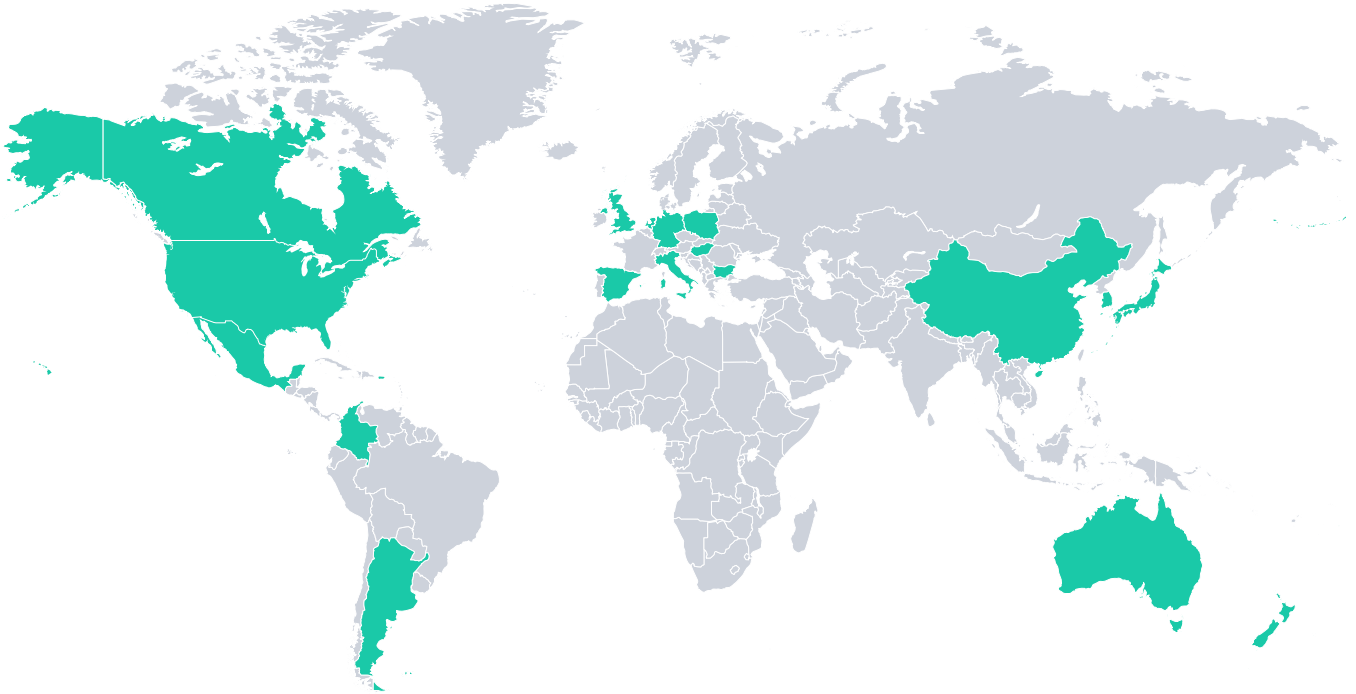
werking na verloop van tijd. Daarom worden voor patiënten met SLE nieuwe behandelingsopties onderzocht, zoals elsubrutinib, upadacitinib en ABBV-599 (elubrutinib en upadacitinib in combinatie).

Dit onderzoek was gepland als een dubbelblind, gerandomiseerd fase 2-onderzoek.

- Bij **fase 2**-onderzoeken worden mogelijke nieuwe behandelingen bij een klein aantal patiënten met een aandoening of ziekte onderzocht. In dit fase 2-onderzoek keken de onderzoeksartsen naar de voordelen van de onderzoeksbehandeling bij patiënten. De onderzoeksartsen keken ook naar mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksbehandeling.
- **Bijwerkingen** zijn medische voorvallen waarvan de onderzoeksartsen denken dat ze verband kunnen houden met de onderzoeksbehandeling.
- Dit onderzoek is **dubbelblind**, wat wil zeggen dat patiënten en onderzoeksartsen niet wisten wie welke onderzoeksbehandeling kreeg. Hierdoor wordt beïnvloeding van de onderzoeksresultaten voorkomen.
- Er werd een computerprogramma gebruikt om de patiënten willekeurig (bij toeval) in 1 van 5 groepen te plaatsen. Dit proces heet '**randomisatie**', wat zorgt dat de verschillen tussen de groepen worden verminderen. Door randomisatie kunnen de resultaten van elke studiebehandeling zo nauwkeurig mogelijk worden vergeleken.
- In dit onderzoek werd ook een **placebo** gebruikt. Een placebo lijkt op de onderzoeksbehandeling, maar bevat geen geneesmiddel.

1.2. Wanneer en waar werd het onderzoek uitgevoerd?

Dit onderzoek vond van juli 2019 tot juli 2022 plaats in de volgende landen: Argentinië, Australië, Bulgarije, Canada, China, Colombia, Duitsland, Hongarije, Italië, Japan, Korea, Mexico, Nederland, Nieuw-Zeeland, Polen, Spanje, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten (inclusief Puerto Rico).

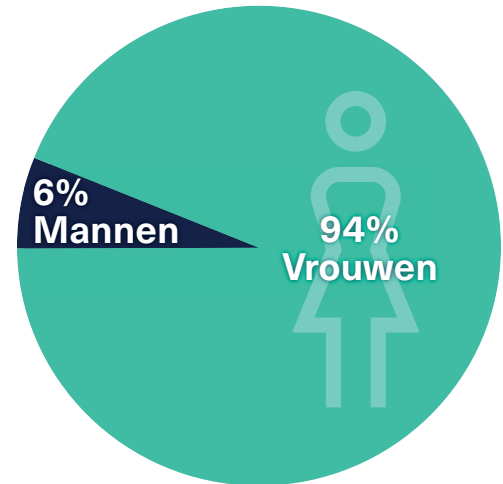


2. Welke patiënten namen deel aan dit onderzoek?

341 volwassen patiënten hebben deelgenomen aan het onderzoek, van wie 208 het onderzoek hebben voltooid.

Alle patiënten hadden een bevestigde diagnose van SLE gedurende ten minste 24 weken en kregen een stabiele behandeling voor hun SLE gedurende ten minste 30 dagen. Patiënten moeten ten minste één bloedtest hebben gehad waaruit lupus of ontstekingsniveaus in het lichaam naar voren kwamen.

Er waren meer vrouwen (94%) dan mannen (6%) in het onderzoek omdat SLE vaker voorkomt bij vrouwen. De leeftijd van de patiënten varieerde van 21 tot 66 jaar.



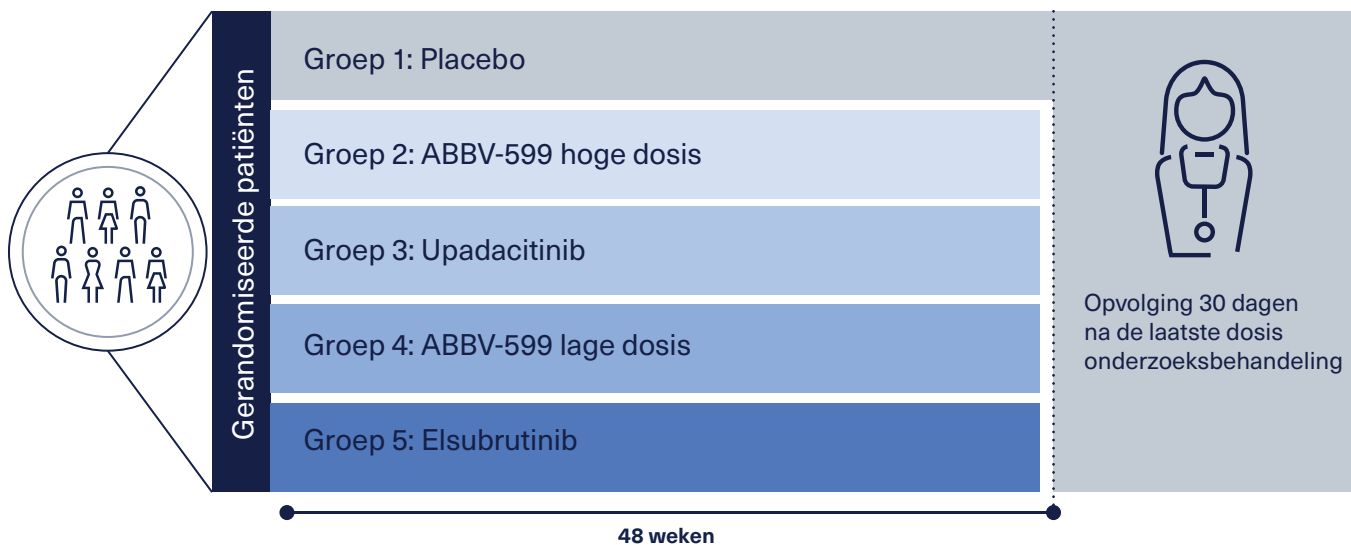
3. Welke geneesmiddelen zijn onderzocht?

De geneesmiddelen in dit onderzoek waren elsubrutinib, upadacitinib en ABBV-599 (elubrutinib en upadacitinib in combinatie). Omdat elsubrutinib en upadacitinib er anders uitzien, kregen patiënten ook placebovormen van de onderzoeksbehandeling. Een placebo lijkt op de onderzoeksbehandeling, maar bevat geen geneesmiddel. Dit zorgde ervoor dat de onderzoeksresultaten niet werden beïnvloed en dat noch de patiënten, noch de onderzoeksartsen wisten welke onderzoeksbehandeling aan patiënten werd gegeven.

Elsubrutinib en placebo voor elsubrutinib werden toegediend als een capsule die via de mond moest worden ingenomen. Zowel upadacitinib als placebo werden gegeven als een tablet die via de mond moest worden ingenomen.

Aan het begin van het onderzoek werden patiënten gerandomiseerd naar 1 van 5 groepen waarin de onderzoeksbehandeling gedurende maximaal 48 weken werd toegediend.

Het onderstaande diagram laat zien hoe het onderzoek werd georganiseerd.



Groep 1: Patiënten kregen placebo voor elsubrutinib en placebo voor upadacitinib

Groep 2: Patiënten kregen een hoge dosis ABBV-599 (elsubrutinib + upadacitinib)

Groep 3: Patiënten kregen placebo voor upadacitinib en placebo voor elsubrutinib

Groep 4: Patiënten kregen een lage dosis ABBV-599 (elsubrutinib + upadacitinib)

Groep 5: Patiënten kregen elsubrutinib en placebo voor upadacitinib

4. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische voorvallen waarvan de onderzoeksarts dacht dat er mogelijk een verband was met de onderzoeksbehandeling.

Een bijwerking is ernstig als deze leidt tot overlijden, levensbedreigend is, ertoe leidt dat een patiënt in het ziekenhuis wordt opgenomen, een patiënt voor een lange tijd in het ziekenhuis moet blijven of langdurige invaliditeit veroorzaakt.

- 2,7% van de patiënten (2 patiënten) in groep 1, 1,5% van de patiënten (1 patiënt) in groep 2, 3,2% van de patiënten (2 patiënten) in groep 3, 5,8% van de patiënten (4 patiënten) in groep 4, en 3,0% van de patiënten (2 patiënten) in groep 5 had ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek.
- 4,0% van de patiënten (3 patiënten) in groep 1, 5,9% van de patiënten (4 patiënt) in groep 2, 4,8% van de patiënten (3 patiënten) in groep 3, 5,8% van de patiënten (4 patiënten) in groep 4, en 6,0% van de patiënten (4 patiënten) in groep 5 stopte met het gebruik van de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen tijdens het onderzoek.
- Tijdens het onderzoek zijn geen patiënten gestorven als gevolg van ernstige bijwerkingen.

De onderstaande tabel bevat informatie over de ernstige bijwerkingen die patiënten in het onderzoek hadden, de bijwerkingen die ertoe leidden dat de patiënt het onderzoeksgeneesmiddel stopzette en de bijwerkingen die tot de dood leidden.

	Groep 1 (75 patiënten)	Groep 2 (68 patiënten)	Groep 3 (62 patiënten)	Groep 4 (69 patiënten)	Groep 5 (67 patiënten)
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	2 (2,7% van de patiënten)	1 (1,5% van de patiënten)	2 (3,2% van de patiënten)	4 (5,8% van de patiënten)	2 (3,0% van de patiënten)
Ernstige bijwerkingen					
COVID-19	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Moeite met slikken	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)
Diverticulitis (ontsteking of infectie in een of meer kleine zakjes in het spijsverteringskanaal)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)
Oesofagitis (ontsteking van de slokdarm, de gespierde buis die voedsel van de mond naar de maag brengt)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)
Abces in de ledematen (een ophoping van pus in de huid of op het huidoppervlak)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)
Mycoplasma-infectie (infectie in de keel, longen of luchtpijp veroorzaakt door een bacterie)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)
Nierstenen (klein, hard voorwerp dat zich in de nieren vormt)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Neutropenie (lage concentraties van een soort witte bloedcel dat helpt bij het bestrijden van infecties)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)

	Groep 1 (75 patiënten)	Groep 2 (68 patiënten)	Groep 3 (62 patiënten)	Groep 4 (69 patiënten)	Groep 5 (67 patiënten)
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	2 (2,7% van de patiënten)	1 (1,5% van de patiënten)	2 (3,2% van de patiënten)	4 (5,8% van de patiënten)	2 (3,0% van de patiënten)
Ernstige bijwerkingen					
Pneumokokkenpneumonie (longinfectie veroorzaakt door een bacterie)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pneumocystis jirovecii pneumonie (een ernstige longinfectie veroorzaakt door een schimmel)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Longontsteking (een type longinfectie)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gordelroos (een pijnlijke huiduitslag met blaarvorming veroorzaakt door een virus)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tuberculeuze meningitis (ontsteking van de vliezen rond de hersenen of wervelkolom als gevolg van tuberculose, een bacteriële infectie die meestal de longen aantast)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Urineweginfectie (een infectie van de nieren en/of blaas, ook wel een UWI genoemd)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)

	Groep 1 (75 patiënten)	Groep 2 (68 patiënten)	Groep 3 (62 patiënten)	Groep 4 (69 patiënten)	Groep 5 (67 patiënten)
Aantal patiënten dat met de onderzoeksbehandeling stopte vanwege bijwerkingen	3 (4,0%)	4 (5,9%)	3 (4,8%)	4 (5,8%)	4 (6,0%)
Redenen om te stoppen	Verlengd QT-elektrocardiogram (onregelmatig hartritme vastgesteld bij een test), verhoogd creatinine in het bloed (kan een teken zijn van slechte nierfunctie), linkerbundeltakblok (vertraagde of geblokkeerde elektrische activiteit in het hart), tuberculeuze meningitis	Lage bloeddruk, enterocolitis (ontsteking van de darmen), hoofdpijn, vermoeidheid, gewone verkoudheid, virale infectie	Acne, desoriëntatie (mentale verwardheid), duizeligheid, zich abnormaal voelen, pneumocystis jirovecii pneumonie	Verstopping, hoofdpijn, neutropenie, gordelroos	Hogere alanine-aminotransferase in het bloed (kan een teken zijn van leverontsteking), hogere aspartaataminotransferase in het bloed (kan een teken zijn van leverontsteking), eiwit in de urine (kan een teken zijn van nierschade), psoriasis (plekken van dikke rode, schilferige huid), keelirritatie

Groep 1: Patiënten kregen placebo voor elsubrutinib en placebo voor upadacitinib

Groep 2: Patiënten kregen een hoge dosis ABBV-599 (elsubrutinib + upadacitinib)

Groep 3: Patiënten kregen placebo voor upadacitinib en placebo voor elsubrutinib

Groep 4: Patiënten kregen een lage dosis ABBV-599 (elsubrutinib + upadacitinib)

Groep 5: Patiënten kregen elsubrutinib en placebo voor upadacitinib

36,1% van de patiënten (123 patiënten) kreeg bijwerkingen tijdens het hele onderzoek. In de tabel hieronder staan gegevens over vaak voorkomende bijwerkingen (bij ten minste 3 patiënten in een groep in dit onderzoek. De meest voorkomende bijwerkingen waren urineweginfectie (een infectie van de nieren en/of blaas, ook wel een UWI genoemd), gordelroos (een pijnlijke huiduitslag met door een virus veroorzaakte blaren) en hoofdpijn.

	Groep 1 (75 patiënten)	Groep 2 (68 patiënten)	Groep 3 (62 patiënten)	Groep 4 (69 patiënten)	Groep 5 (67 patiënten)
Aantal patiënten met ten minste één bijwerking	25 (33,3% van patiënten)	29 (42,6% van de patiënten)	20 (32,3% van de patiënten)	25 (36,2% van de patiënten)	24 (34,7% van de patiënten)
Urineweginfectie	4 (5,3%)	2 (2,9%)	3 (4,8%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)
Gordelroos (een pijnlijke huiduitslag met door een virus veroorzaakte blaarvorming)	3 (4,0%)	7 (10,3%)	1 (1,6%)	3 (4,3%)	1 (1,5%)
Hoofdpijn	3 (4,0%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)
Acne	1 (1,3%)	2 (2,9%)	2 (3,2%)	3 (4,3%)	0 (0,0%)
Misselijkheid	2 (2,7%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	3 (4,5%)
Orale herpes (vaak voorkomende infectie van de mond, ook wel een koortslip of koortsblaar genoemd)	0 (0,0%)	3 (4,4%)	1 (1,6%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Gewichtstoename	0 (0,0%)	4 (5,9%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Longontsteking (een type longinfectie)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	3 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gastritis (ontsteking van het slijmvlies van de maag)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (4,5%)
Hogere aspartaataminotransferase in het bloed (kan een teken zijn van leverontsteking)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (4,5%)

Groep 1: Patiënten kregen placebo voor elsubrutinib en placebo voor upadacitinib

Groep 2: Patiënten kregen een hoge dosis ABBV-599 (elsubrutinib + upadacitinib)

Groep 3: Patiënten kregen placebo voor upadacitinib en placebo voor elsubrutinib

Groep 4: Patiënten kregen een lage dosis ABBV-599 (elsubrutinib + upadacitinib)

Groep 5: Patiënten kregen elsubrutinib en placebo voor upadacitinib

Het aantal en de soorten bijwerkingen waren vergelijkbaar met die in andere onderzoeken naar upadacitinib en/of elsubrutinib.

5. Wat waren de algemene resultaten van het onderzoek?

Het onderzoek werd voltooid zoals gepland. Een geplande vroege (tussentijdse) analyse van de gegevens werd uitgevoerd nadat 50% van de patiënten week 24 bereikte of zich uit het onderzoek terugtrok. Een vroegtijdige analyse kan een "snapshot" geven van de voortgang van het onderzoek om te zien of de behandeling werkt zoals verwacht en of het veilig is.

Uit de vroege analyse bleek dat behandeling met een lage dosis ABBV-599 (groep 4) en behandeling met elsubrutinib (groep 5) geen voordeel boden voor patiënten en die behandelingsgroepen stopten vroegtijdig. Deze behandelingsgroepen werden niet stopgezet vanwege veiligheidsproblemen.

Het hoofddoel van de studie was om het percentage patiënten te vinden dat de SLE Responder Index (SRI)-4 bereikte en in staat was om de streefdosis van hun steroïdemedicatie te bereiken in week 24. De SRI-4 is een meting voor hoe goed patiënten reageren op behandeling zonder verergering van hun tekenen en symptomen van SLE.

Het onderzoek toonde aan dat 54,8% van de patiënten die werden behandeld met upadacitinib (groep 3) en 48,5% van de patiënten die werden behandeld met een hoge dosis ABBV-599 (groep 2) SRI-4 bereikte en de streefdosis steroïden in week 24 bereikte in vergelijking met 37,3% van de patiënten die werden behandeld met placebo (groep 1).

6. Hoe heeft het onderzoek patiënten en onderzoekers geholpen?

Dit onderzoek heeft onderzoekers in staat gesteld om meer te weten te komen over hoe upadacitinib, elsubrutinib en ABBV-599 werken bij patiënten met SLE.

Deze samenvatting toont alleen de resultaten van dit onderzoek, die kunnen verschillen van de resultaten van andere onderzoeken.

7. Zijn er plannen voor toekomstige onderzoeken?

Er is momenteel één lopend onderzoek naar ABBV-599 en een komend onderzoek naar upadacitinib bij patiënten met SLE.

8. Wie was de opdrachtgever van dit onderzoek?

De opdrachtgever van dit onderzoek was AbbVie. Deze samenvatting werd door een patiëntenbelangengroep beoordeeld op leesbaarheid.

9. Waar kan ik meer informatie vinden over dit onderzoek?

Naam onderzoek	Een fase 2-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van elsubrutinib en upadacitinib die alleen of in combinatie worden gegeven (ABBV-599 combinatie) aan proefpersonen met matige tot ernstige actieve systemische lupus erythematosus (A Phase 2 Study to Investigate the Safety and Efficacy of Elsubrutinib and Upadacitinib Given Alone or in Combination (ABBV-599 Combination) in Subjects With Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus)
Protocolnummer	M19-130
Clinicaltrials.gov	NCT03978520 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03978520?term=NCT03978520&draw=2&rank=1
EudraCT	2019-000638-20 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000638-20+
Opdrachtgever van het onderzoek	AbbVie, Inc. Telefoon: +1 800-633-9110 https://www.abbvie.com/contactus.html

Hartelijk dank

AbbVie wil alle patiënten bedanken voor de tijd en moeite die ze erin gestoken hebben om dit onderzoek mogelijk te maken.

Meedoen aan klinische onderzoeken helpt de wetenschap te bevorderen!

