

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de doeltreffendheid en veiligheid van belimumab plus de standaardzorg versus placebo plus de standaardzorg bij volwassen proefpersonen met actieve lupus nefritis (protocol HGS1006-C1121)

Gepubliceerd: 20-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

* Het evalueren van de doeltreffendheid van belimumab in combinatie met de standaardzorg bij volwassen proefpersonen met lupus nefritis van klasse III, IV, of V op basis van de criteria van 2003 van de International Society for Nephrology (ISN)/...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47929

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BLISS-LN

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

lupus nefritis, Systemische lupus erythematoses (SLE) nefritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Human Genome Sciences, Inc. (a wholly owned subsidiary of GSK PLC)

Overige ondersteuning: Sponsor: HGSI/GSK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: belimumab, fase 3, lupus nefritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal deelnemers met primaire renale werkzaamheidsrespons (Primary Efficacy

Renal Response, PERR) in week 104

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

* Complete renale respons (CRR) in week 104 (zie definitie onder Ordinale renale respons).

* PERR in week 52.

* Tijd tot overlijden of tot een renaal voorval, gedefinieerd als één van de volgende gebeurtenissen: i) eindstadium nierfalen (end stage renal disease, ESRD), ii) verdubbeling van het serumcreatininegehalte, iii) verslechtering van de nieren, wat blijkt uit verhoogde proteïnurie en/of een verstoorde nierfunctie, of iv) nierziektegerelateerd falen van de behandeling

* Ordinale renale respons (ORR; complete, partiële of geen respons) in week 104 is als volgt gedefinieerd:

* Complete renale respons (CRR): Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

is niet meer dan 10% lager dan de waarde vóór opflakking of binnen het normale bereik EN eiwit/creatinine-ratio in urine $< 0,5$ EN heeft geen niet-toegestane (reddings)behandeling gekregen die heeft geleid tot falen van de behandeling (zie sectie 5.5 en sectie 5.6).

* Partiële renale respons (PRR): Geschatte GFR is niet meer dan 10% lager dan de uitgangswaarde of binnen het normale bereik EN * 50% afname van de eiwit/creatinine-ratio in urine met één van de volgende waarnemingen: een eiwit/creatinine-ratio in urine $< 1,0$ indien de ratio bij baseline (uitgangswaarde) * 3,0 was OF een eiwit/creatinine-ratio in urine $< 3,0$ indien de uitgangswaarde $> 3,0$ was EN heeft geen niet-toegestane (reddings)behandeling gekregen die heeft geleid tot falen van de behandeling (zie sectie 5.5 en sectie 5.6).

* Geen renale respons (no renal response, NRR): Voldoet niet aan de criteria voor CRR of PRR.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Systemische lupus erythematoses (SLE) is een chronische auto-immuunstoornis die wordt gekarakteriseerd door een productie van auto-antistof en een abnormale B-lymfocytfunctie (Pisetsky, 2001). De etiologie van SLE is onbekend, hoewel wordt vermoed dat genetica, geslachtshormonen en omgevingsomstandigheden een rol spelen (Kotzin, 1996; Pisetsky, 1998; Sobel et al, 1999). De ziekte komt vaker voor bij vrouwen (~90% van de patienten) dan bij mannen (NWHIC, 2003) en is gangbaarder bij Afro-Amerikanen dan bij blanken (OMHRC, 2001; NWHIC, 2003). In de Verenigde Staten (VS) is de gerapporteerde prevalentie 100.000 tot 500.000 patienten terwijl sommige schattingen uitgaan van 1 miljoen omdat de incidentie met een factor 2-3 is toegenomen tussen 1950 en 1979. In de Europese Unie (EU) worden prevalentiecijfers gemeld die variëren van 25 tot 39 gevallen op 100.000 personen (Jimenez et al, 2003). In gemeenschapsgebaseerde

onderzoeken bij Aziaten varieerde de prevalentie (op 100.000 personen) van SLE van 3,2 tot 70,4 (Thumboo and Wee, 2006). De ziekte ontstaat meestal in de leeftijd tussen de 20 en 40 jaar. Patienten met SLE hebben een risico op mortaliteit dat 2 keer hoger ligt dan de algemene bevolking. Ongeveer 70% van de SLE-patienten overleeft 20 jaar vanaf het tijdstip van de diagnose (Houssiau et al, 2004). SLE kan leiden tot artritis, nierfalen, hart- en longontsteking, wijzigingen in het centrale zenuwstelsel, vasculitis, ernstige huiduitslag, en bloedafwijkingen zoals anemie, leukopenie en trombocytopenie. Het ziektebeeld van SLE varieert van patient tot patient en het stellen van de juiste diagnose kan vele jaren duren. De criteria van het American College of Rheumatology (ACR), die een diagnose van deze heterogene ziekte definiëren, vereisen 4 van 11 criteria waaronder met SLE geassocieerde tekenen of symptomen, laboratoriumtestafwijkingen en de aanwezigheid van specifieke anti-nucleaire auto-antistoffen (Tan et al, 1982). Ongeveer 35% van alle volwassen patienten met SLE ontwikkelen klinisch significante lupus nefritis en ondanks verbeteringen in zowel de diagnose als de behandeling in de afgelopen decennia blijft dit een indicator van een slechte prognose (Gordon et al, 2009; Waldman and Appel, 2006). Uitingen van lupus nefritis omvatten proteinurie, verhoogd serumcreatinine en de aanwezigheid van urinesediment. Naast deze klinische manifestaties kunnen ook morfologische veranderingen worden geobserveerd in nierbiopsien. In 1975 stelde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een classificatiesysteem voor nierbiopsieën bij SLE voor, dat tot 1995 voortdurend door hen werd herzien. In 2004 werden geactualiseerde criteria gepubliceerd die gezamenlijk waren ontwikkeld door de International Society of Nephrology (ISN) en de Renal Pathology Society (RPS) (Weening et al, 2004). Binnen de 5 algemene klassen geven klasse I en klasse II een ziekte aan die beperkt blijft tot mesangiale afwijkingen. Klasse III en klasse IV vertegenwoordigen ofwel focale (< 50% van de glomeruli betrokken - klasse III) of diffuse (≥ 50% van de glomeruli betrokken - klasse IV) gesegmenteerde of globale glomerulonefritis. Klasse V vertegenwoordigt membraneuze ziekte met klasse VI gevorderde sclerose. De Klassen I en II gaan zelden gepaard met klinische verschijnselen en in klasse VI is er geen activiteit, alleen schade: vandaar dat de therapie zich van oudsher richt op klassen III-V. Intraveneus (IV) toegediende belimumab (BENLYSTA®) is goedgekeurd in de VS, Canada en de EU voor de behandeling van volwassen patienten met actieve autoantistof-positieve SLE, die behandeld worden met de standaardtherapie; patienten met ernstige actieve lupus nefritis en ernstige actieve CNS lupus waren uitgesloten, evenals patienten die andere biologische geneesmiddelen en IV-cyclofosfamide ontvangen (zie labeling van specifieke landen voor aanvullende informatie over de goedgekeurde indicatie). Goedkeuring voor IV-belimumab voor SLE in andere regio's in de wereld wordt momenteel aangevraagd.

Doel van het onderzoek

* Het evalueren van de doeltreffendheid van belimumab in combinatie met de standaardzorg bij volwassen proefpersonen met lupus nefritis van klasse III, IV, of V op basis van de criteria van 2003 van de International Society for

Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS). * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van belimumab plus de standaardzorg versus placebo plus de standaardzorg bij volwassen proefpersonen met lupus nefritis van klasse III, IV, of V op basis van de criteria van 2003 van de ISN/RPS.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicentrum, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de doeltreffendheid en veiligheid van IV belimumab 10 mg/kg plus de standaardzorg, vergeleken met placebo plus de standaardzorg, bij volwassen proefpersonen met actieve lupus nefritis. De proefpersonen die tijdens de screening aan de geschiktheidscriteria voldoen, zullen gerandomiseerd worden naar 1 van de 2 behandelingsgroepen in een 1:1-verhouding: 10 mg/kg belimumab plus de standaardzorg of placebo plus de standaardzorg. De randomisatie van alle geschikte proefpersonen zal gestratificeerd zijn volgens hun inductieregime (hoge dosis corticosteroiden [HDCS] plus CYC vs. HDCS plus MMF) en ras (zwart ras vs. ander ras). Het onderzoeksmiddel zal aan de proefpersonen worden toegediend op dag 0 (baseline), 14, 28 en daarna om de 28 dagen tot en met 100 weken, met een laatste evaluatie voor de dubbelblinde behandelingsperiode na 104 weken. Minimaal 400 en tot ongeveer 464 proefpersonen met lupus nefritis zullen worden gerandomiseerd met een streefaantal van minimaal 200 en tot ongeveer 232 proefpersonen in elke behandelingsgroep (belimumab of placebo). Alle proefpersonen zullen een achtergrondtherapie krijgen met een van de volgende standaard zorgregimes: \u2022 Hoge dosis corticosteroiden (HDCS) + cyclofosfamide (CYC) voor inductietherapie gevolgd door azathioprine (AZA) voor onderhoudstherapie OF \u2022 HDCS + mycofenolaat mofetil (MMF) voor inductietherapie gevolgd door MMF voor onderhoudstherapie De medicatie van de standaardzorg staat beschreven in Deel 5.5.1 Renale respons zal worden gemeten als volledig, gedeeltelijk, of geen respons, gebaseerd op de voor het onderzoek vastgelegde criteria (zie Deel 8.5). De renale respons in week 104 zal worden gedefinieerd aan de hand van de respons in week 100 die wordt bevestigd met een herhaalde meting in week 104. Alle proefpersonen die de behandeling met het onderzoeksmiddel stopzetten tijdens de dubbelblinde periode (om andere redenen dan intrekking van de toestemming) moeten terugkomen voor alle geplande bezoeken tot en met week 104. In het geval dat een proefpersoon de toestemming voor deelname aan het onderzoek intrekt, moet een poging worden gedaan om toestemming te verkrijgen om gegevens van opvolging te verzamelen voor de veiligheid (bij een exit-bezoek ongeveer 4 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel, alsook bij een bezoek voor opvolging ongeveer 8 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel) en om de overlevingsstatus na te gaan in week 104. Alle proefpersonen die hun toestemming voor het gebruik en de vrijgave van hun onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie intrekken, zullen worden beschouwd als proefpersonen die zich uit het onderzoek hebben teruggetrokken. Zij zullen niet worden opgevolgd voor mortaliteit. De proefpersonen die de behandeling met het onderzoeksmiddel krijgen tot en met week 100 en de beoordelingen van week 104 in de dubbelblinde periode voltooien,

kunnen overstappen naar de 6 maanden durende open-label uitbreidingsstudie. Het bezoek van week 104 van de dubbelblinde periode zal dienen als het bezoek van dag 0 voor proefpersonen die overstappen naar de open-label uitbreidingsstudie. In de open-label uitbreidingsstudie krijgen alle proefpersonen 10 mg/kg belimumab om de 28 dagen tot week 24, met een laatste evaluatie in week 28 (4 weken na de laatste dosis). De eerste dosis in de open-label uitbreidingsstudie zal worden toegediend tijdens het bezoek van week 104 van de dubbelblinde periode, gevolgd door de afronding van alle beoordelingen van week 104. Proefpersonen die deelnemen aan de open-label uitbreidingsstudie zullen onder toezicht blijven voor doeltreffendheid en veiligheid volgens het onderzoeksschema (zie Tabel 6-3). Proefpersonen die de 104 weken durende dubbelblinde periode voltooien, maar die niet overstappen naar de open-label uitbreidingsstudie, zullen moeten terugkomen voor een bijkomend opvolgingsbezoek, 8 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Alle proefpersonen die overstappen naar de open-label uitbreidingsfase en zich voortijdig terugtrekken, zullen moeten terugkomen voor een exit-bezoek, ongeveer 4 weken na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel en ook voor een opvolgingsbezoek ongeveer 8 weken na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Op het einde van de 6 maanden durende open-label uitbreidingsfase, zullen de proefpersonen die dat wensen, de behandeling kunnen voortzetten; aan hen zal dan in de handel verkrijgbaar belimumab worden voorgeschreven. Indien belimumab niet in de handel beschikbaar is in het land waar de proefpersoon deelneemt, kan de proefpersoon onder dit protocol belimumab voortzetten onder een afzonderlijk voortzettingprotocol. Voor het voortzettingprotocol zal een afzonderlijke geïnformeerde toestemming vereist zijn. Het opvolgingsbezoek na 8 weken is niet vereist voor proefpersonen die overstappen naar het voortzettingprotocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de behandelings fase van het onderzoek ontvangen de proefpersonen intraveneus belimumab of placebo op 28 van de 37 bezoeken (inclusief 1 vervolg bezoek) In de open label fase van het onderzoek ontvangen de proefpersonen allemaal intraveneus belimumab op 6 van de 8 bezoeken (inclusief 1 vervolg bezoek) Meer details staan beschreven in Annex 2 van de patiënten informatie.

Inschatting van belasting en risico

Belimumab toegediend via IV-infusie is geïndiceerd voor het verminderen van de ziekteactiviteit bij volwassen patiënten met actieve auto-antistof-positieve SLE die de standaardbehandeling ontvangen. Het baten-risicoprofiel van belimumab voor SLE blijft gunstig. Vastgestelde risico's omvatten overgevoeligheds-/infusiereacties en infecties. Potentiele risico's (d.w.z. gebaseerd op farmacologie maar tot op heden geen vastgesteld verband) omvatten progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML), maligniteiten, immunogeniciteit, effecten op inenting (met inbegrip van interacties met een

levend vaccin), en psychiatrische gebeurtenissen, waaronder depressie en suicidaliteit. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld in de veiligheidspopulatie volwassenen met SLE werden geassocieerd met overgevoeligheids-/infusiegerelateerde reacties, non-opportunistische infecties en symptomen die consistent zijn met SLE. Het merendeel van de meldingen van infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheidsreacties was niet ernstig en omvatte symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, koude rillingen, koorts, uitslag, netelroos, jeuk, hoofdpijn, duizeligheid en kortademigheid. Infusie- en hypergevoeligheidsreacties kunnen echter ernstig en dodelijk zijn. Infecties waren vaak gemelde bijwerkingen met belimumab en zijn te verwachten vanwege het werkingsmechanisme van belimumab en de SLE-patientenpopulatie. In de post-marketing setting met IV-belimumab werd een vertraagd optreden van symptomen van acute overgevoeligheidsreacties geobserveerd evenals het terugkomen van klinisch significante reacties na een initiele geschikte behandeling. Deelnemers blijven na de eerste 2 infusies 3 uur lang in het ziekenhuis voor observatie. Indien zich acute symptomen van overgevoeligheid zouden voordoen, kan een verlengde monitoringperiode aangewezen zijn, op basis van de klinische beoordeling. Deelnemers moeten worden bewust gemaakt van het mogelijke risico op ernstige of levensbedreigende overgevoeligheidsreacties, de tekenen en symptomen van zulke reacties, de mogelijkheid van een uitgestelde aanvang of het terugkomen van de symptomen, en het belang van het onmiddellijk inroepen van medische hulp wanneer ze zich voordoen. Belimumab moet worden toegediend door een professionele zorgverlener die voorbereid is op het behandelen van overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie. Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) controleert op doorlopende basis de ongeblindeerde veiligheidsgegevens van dit fase 3-onderzoek tot de gegevens tot en met week 104 vergrendeld en geanalyseerd zijn. Op ieder ogenblik zullen de centra en de sponsor geblindeerd blijven voor de toewijzing van de behandeling. Gebeurtenissen die moeten worden gecontroleerd tijdens de veiligheidsbeoordeling omvatten ten minste alle ernstige bijwerkingen (inclusief overlijdens, ernstige psychiatrische voorvallen en ernstige infecties), laboratoriumtestafwijkingen van graad 3 en graad 4, opportunistische infecties (ernstig en niet-ernstig), maligniteiten en overgevoeligheidsreacties/anafylactische reacties tijdens de dubbelblinde fase en de open-label verlengingsfase van het onderzoek. Onderzoekers (en IRB's/METC's indien van toepassing) worden op de hoogte gebracht van het resultaat van elke IDMC-bijeenkomst. Beoordeling van voordeel De primaire gegevens die de werkzaamheid van belimumab ondersteunen waren de fase 3-onderzoeken (C1056 en C1057) waarin 1684 deelnemers, inclusief de patienten met nierverschijnselen, werden behandeld gedurende een periode van maximaal 52 weken (C1057) of 76 weken (C1056) (Belimumab IB, sectie 5.3.1.2). Belimumab leverde in beide onderzoeken zowel significante verbeteringen in de SLE Responder Index als in individuele onderdelen van de SELENA-SLEDAI-score. Gepoolde analyses vertoonden steroïde-sparende vertraging in de mediane tijd tot de eerste opflakking, en een verminderd risico op ernstige opflakkingen over een periode van 52 weken. In een post hoc analyse van de gepoolde gegevens

bij deelnemers met nierverschijnselen bij baseline, tekenden zich met belimumab gunstige trends af met een verhoogde reductie van proteinurie, hematurie, pyurie en een lagere frequentie van renale opflakkingen. Deze voorlopige bevindingen bij patiënten met nierverschijnselen ondersteunen de bewering dat belimumab mogelijk voordeel kan bieden voor deze patiënten (Dooley et al, 2013). Gegevens uit klinische onderzoeken met belimumab sinds de goedkeuring blijven de werkzaamheid bij de behandeling van SLE aantonen via een afname van de SLE-opflakkingen en een afname van de ziekteactiviteit in meerdere orgaansystemen (Belimumab IB, sectie 5.3.1.3; Dooley et al, 2013). Algehele baten-risicoverhouding: conclusie Het veiligheidsprofiel van belimumab blijft consistent met dat ten tijde van de goedkeuring en is consistent met de gebeurtenissen die te verwachten zijn op basis van het werkingsmechanisme en de onderzochte ziekte. Er zijn geschikte risicobeperkende maatregelen getroffen; zeldzame risico's en langetermijnsrisico's worden verder geevalueerd via het grote veiligheidsonderzoek en -register, doorlopende en toekomstige onderzoeken, en routinematige geneesmiddelenbewaking. Een controle van de veiligheidsgegevens wordt op ononderbroken basis doorgevoerd om nieuwe veiligheidssignalen te identificeren die zich zouden kunnen presenteren in klinisch onderzoek en/of post-marketing meldingen. Het voordeel: risicoprofiel van belimumab voor SLE blijft gunstig. Bovendien suggereert voorlopig bewijs dat patiënten met lupus nefritis mogelijk voordeel halen uit belimumab.

Contactpersonen

Publiek

Human Genome Sciences, Inc. (a wholly owned subsidiary of GSK PLC)

Belward Campus Drive 9910
Rockville, Maryland 20850
US

Wetenschappelijk

Human Genome Sciences, Inc. (a wholly owned subsidiary of GSK PLC)

Belward Campus Drive 9910
Rockville, Maryland 20850
US

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. Mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder. 2. Een klinische diagnose van systemische lupus erythematosus (SLE) overeenkomstig de criteria van het American College of Rheumatology (ACR) (Bijlage 1) 3. Actieve, met een biopsie aangetoond, proliferatieve lupus nefritis van klasse III of IV [met uitsluiting van klasse III(C), IV-S(C), en IV-G(C)] met of zonder aanwezigheid van klasse V, of zuivere klasse V membraneuze nefritis op basis van de criteria van 2003 van de ISN/RPS (Bijlage 2); de biopsie moet uitgevoerd zijn binnen 6 maanden voor de baseline (dag 0) of tijdens het baselineonderzoek. Waar mogelijk, zal een weefselstaal van de nierbiopsie waarmee de proefpersoon wordt gekwalificeerd, worden verzameld en naar een centraal uitleescentrum worden verzonden; het weefselstaal zal echter niet worden verzonden voor de randomisatie en zal ook niet worden gebruikt bij randomisatie. 4. Ondubbelzinnig positieve anti-nucleair antilichaam (ANA) testresultaten, gedefinieerd als een ANA titer $\geq 1:80$ (gebaseerd op Hep-2 immunofluorescentie assay) en/of een positieve anti-dsDNA (≥ 30 IE/ml gebaseerd op ELISA assay) serum antilichaamtest bij het screeningbezoek, gebaseerd op de resultaten van het centraal laboratorium van het onderzoek. 5. Bewijs van actieve nierziekte bij de screening waarvoor de initiatie van inductietherapie met hoge dosis corticosteroiden (HDCS) vereist is met ofwel intraveneus (IV) cyclofosfamide (CYC) of mycofenolaat mofetil (MMF) of een andere orale vorm van mycofenolaat. De inductietherapie mag niet meer dan 14 dagen voor het baselinebezoek (dag 0) worden gestart. Actieve renale ziekte zal worden gedefinieerd aan de hand van de volgende factoren: ≥ 2 Verhouding eiwit in de urine:creatinine (ratio) van $\geq 1,0$ EN actief urinesediment gedefinieerd als minstens 1 van de volgende (in afwezigheid van menstruatie en infectie van het urogenitaal systeem). ≥ 5 rode bloedcellen (RBC)/high power field (hpf) of boven het referentiebereik van het laboratorium. ≥ 5 witte bloedcellen (WBC)/hpf (of boven het referentiebereik van het laboratorium). ≥ 12 Aanwezigheid van celcilinders (rode of witte bloedcellen) ≥ 2 Proefpersonen zonder actief urinesediment komen in aanmerking indien zij aan minstens 1 van de volgende criteria voldoen: ≥ 12 Binnen 3 maanden voor het baselinebezoek of tijdens

het baselineonderzoek een biopsie met bevestigend resultaat hebben afgenomen, die beantwoordt aan de criteria onder Inclusie criterium 3. \u2212 Proteinurie \u2265 3,5 gram/dag. 6. Actieve nierziekte hebben zoals hierboven gedefinieerd, wat inductietherapie met een hoge dosis corticosteroiden (HDCS: highdose corticosteroids) vereist met ofwel intraveneus (IV) cyclofosfamide (CYC) of mycofenolaatmofetil (MMF) of andere orale vormen van mycofenolaat: de inductietherapie mag beginnen voor de screening maar moet gestart zijn binnen 60 dagen voorafgaand aan of op dag 0 (baseline). Start van inductie is wanneer zowel HDCS als ofwel MMF of CYC zijn opgestart. Het onderzoek beval de volgende dosissen aan voor de inductietherapie, aanpassingen kunnen worden gemaakt in geval van problemen met verdraagzaamheid (zie sectie 5.5.1 Geneesmiddelen zorgstandaard voor meer gegevens): - MMF 1-3 g/dag oraal of mycofenolaatnatrium 720 - 2160 mg/dag oraal - corticosteroiden: 0-3 IV pulsen methylprednisolon 500 -1000 mg/puls gevolgd door oraal prednison 0,5-1,0 mg/kg/dag met een totale dagelijkse dosis van max. 60 mg/dag (of equivalent) - CYC 500 mg per IV-infusie elke 2 weken (\u2212 3 dagen) voor 6 infusies. Deelnemers die MMF hebben gehad voor SLE met inbegrip van lupus nefritis kunnen in aanmerking komen als ze de volgende inductietherapie krijgen of zullen krijgen binnen 60 dagen voorafgaand aan of op dag 0: - start van HDCS met MMF-dosisverhoging om de beoogde dosis te bereiken voor inductie van de deelnemer (indien de deelnemer niet eerder heeft gefaald voor MMF-inductie naar het oordeel van de onderzoeker), OF - start van HDCS met stopzetting van MMF en start van CYC. Opmerking: Aanbevolen wordt om de geschiktheid van de deelnemer te bespreken met de Medisch Monitor indien een deelnemer een inductietherapie gestart is maar niet heeft afgerond binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de huidige inductietherapie voor het onderzoek. 7. Een vrouwelijke proefpersoon komt in aanmerking voor registratie in het onderzoek indien ze aan de volgende voorwaarden voldoet: \u2212 Is niet zwanger en geeft geen borstvoeding; \u2212 Is niet vruchtbaar (d.w.z. vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, die postmenopauzaal zijn wat gedefinieerd wordt als 1 jaar zonder menstruatie, die beide eierstokken chirurgisch hebben laten verwijderen, of die een gedocumenteerde tubaligatie (eileiderafbinding) of een andere permanente vrouwelijke sterilisatieprocedure hebben ondergaan); of \u2212 Vruchtbare vrouwen (d.w.z. vrouwen bij wie de eileiders functioneren en die geen gedocumenteerde verstoorde functie van de eileider of de baarmoeder hebben die steriliteit zou veroorzaken). In deze categorie vallen ook vrouwen met oligomenorroe [zelfs indien ernstig], vrouwen die perimenopauzaal zijn of die recent zijn begonnen met menstrueren. Deze vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest in serum hebben bij de screening en akkoord gaan om een van de volgende zaken te doen: \u2212 Volledige onthouding van geslachtsgemeenschap gedurende 2 weken voor toediening van de 1e dosis van het onderzoeksmiddel tot 16 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel; of \u2212 Consistent en correct gebruik van een van de volgende aanvaardbare anticonceptiemethoden gedurende 1 maand voor de start van het onderzoeksmiddel, tijdens het onderzoek en gedurende 16 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel: \u25e6 Implantaten met levonorgestrel of etonogestrel; \u25e6 Ethinyl estradiol/Etonogestrel vaginale ring; \u25e6 Injecteerbaar progesteron; \u25e6 Elk intra-uterien middel (IUD, spiraaltje)

met een gedocumenteerd faalcijfer van minder dan 1% per jaar; \u25e6 Orale anticonceptie (hetzij gecombineerd hetzij alleen progesteron); \u25e6 Dubbele barriermethode: condoom en occlusivum (diafragma of baarmoedermondkapje/portiokapje) met zaaddodend(e) schuim/gel/film/creme/zetpil; \u25e6 Transdermale anticonceptiepleister; \u25e6 Sterilisatie van een mannelijke partner met documentatie van azoospermie voor de registratie van de vrouwelijke proefpersoon in het onderzoek, en die de enige seksuele partner is van de vrouwelijke proefpersoon. De documentatie voor mannelijke steriliteit kan door de site staff worden gegeven na het bestuderen van het medisch dossier van de proefpersoon, door medisch onderzoek en/of sperma-analyse, of het bespreken van de medische historie met de vrouwelijke proefpersoon of haar partner. Opmerking: Indien strengere vrouwelijke of mannelijke contraceptievereisten worden gespecificeerd in het landspecifieke label voor inductie en/of standaardzorg medicatie, moeten deze worden opgevolgd. 8. In staat zijn om de vereisten van het onderzoek te begrijpen, schriftelijke geïnformeerde toestemming geven (waaronder toestemming voor het gebruik en de vrijgave van met het onderzoek gerelateerde gezondheidsinformatie) en de procedures van het onderzoeksprotocol na te volgen (inclusief de vereiste bezoeken voor het onderzoek). 1

*

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen bij wie een eerdere inductietherapie met zowel CYC als MMF (of een andere vorm van mycofenolaat) naar de mening van de onderzoeker heeft gefaald. Indien deelnemers hebben gefaald voor 1 van de 2 inductietherapieën, kunnen deze in aanmerking komen voor insluiting in het onderzoek als de andere inductietherapie gestart wordt binnen 60 dagen voorafgaand aan of op dag 0 (d.w.z. dat een deelnemer die heeft gefaald met MMF, in aanmerking komt als een nieuwe inductietherapie met CYC gestart wordt of dat een deelnemer die heeft gefaald met CYC, in aanmerking komt als een nieuwe inductietherapie met MMF wordt gestart). 2. Proefpersonen die eerder een inductietherapie met CYC hebben gekregen binnen 3 maanden voor de geplande start met de huidige inductietherapie voor de studie. 3. Proefpersonen die CYC krijgen en een leukocytentelling voor de inductie van graad 3 of 4 hebben, gebaseerd op de tabellen voor graad van ernst van bijwerkingen (Adverse Event Severity Grading Tables) (Bijlage 7). 4. Bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor de geneesmiddelen of bestanddelen van de geneesmiddelen die zij moeten krijgen (bv. CYC, MMF, azathioprine (AZA), corticosteroiden). 5. Een voorgeschiedenis van anafylactische reactie op de parenterale toediening van contrastmiddelen, humane of muriene eiwitten, of monoklonale antilichamen. 6. Een behandeling met belimumab hebben gehad binnen 364 dagen voor de baseline visite (dag 0). 7. Een van de volgende middelen hebben gekregen binnen 364 dagen voor de baseline (dag 0): - Stikstofmosterd - Chlorambucil -

Vincristine - Procarbazine - Etoposide - Abatacept - Behandeling hebben gekregen met een tegen B-cellen gerichte therapie (bv. rituximab, andere anti-CD20 middelen, anti-CD22 [epratuzumab], anti-CD52 [alemtuzumab], BlyS-receptor fusie-eiwit [BR3], TACI-Fc, of LY2127399 [anti-BAFF]) - Een biologisch experimenteel middel (bv. abetimus natrium, anti-CD40L antilichaam [BG9588/ IDEC-131]). Experimentele middelen zijn om het even welk geneesmiddel dat niet goedgekeurd is voor verkoop in het land waar het wordt gebruikt.

- Behandeling met op interleukine-6 gerichte therapie (bijv. tocilizumab, sirukumab).

8. Een van de volgende middelen hebben gekregen binnen 90 dagen voor de baseline (dag 0): - Anti-TNF-behandeling (bv. adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab pegol). - Interleukine-1 receptor antagonist (anakinra). - Intraveneus immunoglobuline (IVIg). - Plasmaferese.

9. Een niet-biologisch experimenteel middel hebben gekregen binnen 60 dagen voor de baseline (dag 0).

10. Een levend vaccin hebben gekregen binnen 30 dagen voor de baseline (dag 0).

11. Ernstige actieve lupus met aantasting van het centraal zenuwstelsel (CZS) (inclusief stuipen, psychose, organisch hersensyndroom, cerebrovasculair accident [CVA], cerebritis of vasculitis van het CZS) waarvoor een therapeutische interventie nodig is binnen 60 dagen voor de baseline (dag 0).

12. Een voorgeschiedenis van transplantatie van een belangrijk orgaan (bv. hart, long, nier, lever) of een hematopoietische stamcel-/beenmergtransplantatie, of er is een transplantatie gepland.

13. Proefpersonen die een dialyse hebben ondergaan binnen 364 dagen voor de baseline (dag 0).

14. Een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1.73m² bij het screeningbezoek (aan de hand van de vereenvoudigde MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, modificatie van dieet bij nierziekte) formule).

15. Klinisch bewijs van een belangrijke onstabiele of niet-gecontroleerde acute of chronische ziekte die niet aan SLE te wijten is (bv. hartvaatziekte, longziekte, bloedaandoening, maagdarmaandoening, leverziekte, nierziekte, zenuwaandoening, kwaadaardigheid of besmettingsziekte) die, naar de mening van de hoofdonderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de proefpersoon zou kunnen blootstellen aan bovenmatig risico.

16. Een geplande chirurgische procedure moeten ondergaan of een andere medische aandoening hebben gehad in het verleden (bv. cardiopulmonaire aandoening), afwijkende laboratoriumwaarden of omstandigheden (bv. moeilijke toegang tot de aders) waardoor, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt is voor het onderzoek.

17. Een voorgeschiedenis van een kwaadaardig neoplasma binnen de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandelde huidkankers (basaal- of plaveiselcel) of carcinoom in situ van de baarmoederhals.

18. Nood hebben aan behandeling voor acute of chronische infecties, als volgt: - Momenteel behandeld met een suppressieve therapie voor een chronische infectie (zoals tuberculose, pneumocystis, cytomegalovirus, herpes simplex virus, herpes zoster en atypische mycobacterien). - Ziekenhuisopname voor de behandeling van een infectie binnen 60 dagen voor de baseline (dag 0). - Gebruik van parenterale (IV of IM) antibiotica (antibacteriele, antivirale, anti-schimmel- of anti-parasitaire middelen) binnen 60 dagen voor de baseline (dag 0).

19. Momenteel verslaafd aan of afhankelijk van drugs of alcohol, of een voorgeschiedenis van drugs- of

alcoholmisbruik of -afhankelijkheid binnen 364 dagen voor de baseline (dag 0).20. Een positieve test voor hiv-antilichaam in het verleden of positieve test bij screening.21. Hepatitis B: Serologisch bewijs van hepatitis B (HB)-infectie op basis van testresultaten voor HBsAg, anti-HBc en anti-HBs als volgt: \uf02d patiënten positief voor HBsAg worden uitgesloten. \uf02d patiënten negatief voor HBsAg maar positief voor anti-HBc, ongeacht de anti-HBs antilichaamstatus, vereisen opheldering van hun status door te testen op HBV-DNA o indien HBV-DNA-positief, worden patiënten uitgesloten van deelname o indien HBV-DNA-negatief, komen patiënten in aanmerking voor inschrijving. OPMERKING: Voor gerandomiseerde deelnemers is aanvullende continue beoordeling tijdens het onderzoek vereist (zie sectie 6.7.5).22. Hepatitis C: Positieve testuitslag voor hepatitis C antilichaam, bevestigd via RNA-PCR-test op basis van een daarop afgenomen bloedmonster. Deelnemers die positief zijn voor hepatitis C antilichaam en negatief na het uitvoeren van de hepatitis C RNA-PCR-test op een volgend monster komen in aanmerking voor deelname. Deelnemers die positief zijn voor hepatitis C antilichaam en een positief testresultaat hebben voor HCV na uitvoering van de hepatitis C RNA-PCR-test op het volgend monster komen niet in aanmerking voor deelname. Deelnemers in China met positieve testuitslag voor hepatitis C antilichaam zullen worden uitgesloten zonder bevestigende hepatitis C RNA-PCR-test.23. Een IgA deficiëntie (IgA concentratie < 10 mg/dl).24. Een afwijking in de laboratoriumwaarden van graad 3 of hoger, op basis van de tabellen voor graad van ernst van bijwerkingen (Adverse Event Severity) (Bijlage 7) behalve voor de volgende, die toegestaan zijn: - Urineanalyse (bv. proteinurie) - Hematurie - Pyurie - Cilinders - Hypoalbuminemie door lupus nefritis - Stabiele prothrombinetijd (PT) graad 3 secundair aan behandeling met warfarine. - Stabiele partiele tromboplastinetijd (PTT) graad 3 te wijten aan lupus anticoagulans en niet gerelateerd aan leverziekte of antistollingstherapie. - Stabiele gamma glutamyl transferase (GGT) verhoging van graad 3 te wijten aan lupus hepatitis en niet gerelateerd aan alcoholische leverziekte, niet-gecontroleerde diabetes of virale hepatitis. Indien aanwezig, moeten alle afwijkingen in ALT en of AST \u2264 graad 2 zijn. - Stabiele graad 3-reductie in hemoglobinespiegels ten gevolge van SLE - Stabiele neutropenie van graad 3 of stabiele witte bloedceltelling van graad 3 [met uitzondering van de proefpersonen die CYC krijgen die zullen worden uitgesloten indien de WBC van graad 3 of 4 is, per exclusie criterium 3]. Houd er rekening mee dat de WBC telling onmiddellijk voor de start van de inductietherapie moet plaatsvinden. Indien WBC niet mogelijk is onmiddellijk voor de inductie, kan een WBC-telling die binnen 28 dagen voor de inductie heeft plaatsgevonden, worden gebruikt. - Hyperurikemie of verhoogd bloedureumstikstof (BUN) wegens lupus nefritis of SLE 25. Proefpersonen met een gedocumenteerd ernstig zelfmoordrisico, inclusief een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag in de afgelopen 6 maanden en/of suïcidale ideatie van het type 4 of 5 op de Columbia-Suicide Severity Scale (C-SSRS, Columbia schaal voor ernst van suïcidaal gedrag) (Bijlage 8) in de afgelopen 2 maanden of die, naar de mening van de onderzoeker, een aanzienlijk zelfmoordrisico lopen.n onderhuidaandoeningen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-02-2016
Aantal proefpersonen:	12
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:	20-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
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
EudraCT	EUCTR2011\u201000045-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01639339
CCMO	NL53821.056.15