

Een verkennend onderzoek ter evaluatie van de naturalistische resultaten van de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die overstappen naar ustekinumab na een eerdere methotrexaattherapie.

Gepubliceerd: 06-07-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Sommige artsen kiezen voor de eerste strategie om het risico op geneesmiddelinteracties te beperken. Anderen kiezen voor de tweede strategie om het risico op verergering van de symptomen tussen het stoppen met de eerdere behandeling en het begin van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Verhoorning en dystrofische huidaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33158

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een exploratief onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid

Aandoening

- Verhoorning en dystrofische huidaandoeningen

Synoniemen aandoening

Psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag medical Affairs EMEA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Methotrexate, Plaques Psoriasis, Ustekinumab, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de veiligheid te evalueren bij patiënten met onvoldoende respons op methotrexate behandeling op week 12 in beide behandelingsgroepen: Onmiddellijke stopzetting van de behandeling met methotrexate met onmiddellijke behandeling met ustekinumab versus onmiddellijke behandeling met ustekinumab met een gelijktijdige behandeling met methotrexate, waarbij methotrexate in 4 weken wordt afgebouwd en gestopt.

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van veiligheid, effectiviteit en kwaliteit van leven t/m week 52.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De laatste zes jaar werden verschillende nieuwe biologische producten ingevoerd voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis vulgaris. Ustekinumab, een nieuw biologisch middel met een nieuw werkingsmechanisme gericht op de cytokinen interleukine-12 (IL-12) en interleukine-23 (IL-23), is de meest recente hiervan. Een onderzoek in fase II en twee registratieonderzoeken in fase III hebben de werkzaamheid en veiligheid aangetoond van ustekinumab bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis.

In de Europese Unie zijn biologische behandelingen geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis vulgaris bij volwassenen die geen respons hebben vertoond op, of een contra-indicatie hebben, of intolerant zijn

voor andere systemische therapieën, waaronder behandelingen met ciclosporine, methotrexaat en psoraleen-ultraviolet licht (PUVA). Hierdoor is een aantal onderzoeken nodig voor de evaluatie van overstapstrategieën voor zulke patiënten van conventionele systemische geneesmiddelen op biologische middelen. Tot op heden werden zulke strategieën niet systematisch geëvalueerd. Dit onderzoek zal patiënten volgen die specifiek overstappen van methotrexaat op ustekinumab, omdat methotrexaat de meest gebruikte conventionele systemische therapie voor psoriasis ter wereld is.

Er zijn nog maar beperkte gegevens om artsen te leiden bij deze overschakeling van patiënten op biologica als de conventionele systemische producten onvoldoende zijn gebleken. Het meeste registratieonderzoek in fase II voor biologica, ook voor ustekinumab, vereist een washout-periode van één tot drie maanden tussen eerdere therapieën en de inzet van het onderzoeksmiddel. Hoewel dit methodologische voordelen heeft, lijkt deze aanpak de werkelijke klinische praktijk niet te weerspiegelen, omdat klinici en patiënten niet bereid zijn voor een langere periode zonder behandeling te blijven. Als gevolg gebruiken artsen verschillende arbitrair bepaalde strategieën bij het overschakelen van hun patiënten. De twee vaakst gebruikte strategieën zijn:
Opstart van biologicals met onmiddellijke stopzetting van eerdere conventionele systemische therapie.
Opstart van biologicals en geleidelijk afbouw van eerdere conventionele systemische therapie.

Doel van het onderzoek

Sommige artsen kiezen voor de eerste strategie om het risico op geneesmiddelinteracties te beperken. Anderen kiezen voor de tweede strategie om het risico op verergering van de symptomen tussen het stoppen met de eerdere behandeling en het begin van de werking van de biologica.

Dit onderzoek dient om de veiligheid, werkzaamheid en levenskwaliteit bij deze twee strategieën te evalueren tijdens een opvolging van 52 weken. Tot op heden werden zulke gegevens nog niet verzameld tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma voor ustekinumab. Dit zal nuttige informatie opleveren voor artsen bij het overschakelen in een naturalistische klinische setting naar ustekinumab van patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op methotrexaat.

Onderzoekopzet

Een fase IIIb/IV multi centre, open label, 2 armig, gerandomiseerd, onderzoek, welke 56 weken duurt (inclusief een screeningsperiode). Primaire eindpunt wordt na een behandeling van 12 weken bereikt. Alle patiënten zullen worden gevolgd voor veiligheid en effectiviteit gedurende 52 weken. Patiënten zullen bij randomisatie naar lichaamsgewicht gelijkelijk worden verdeeld, om er zeker van te zijn dat er in beide behandelingsgroepen een gelijk aantal is van patiënten

die minder dan 100 kg wegen en patiënten die 100 kg of meer wegen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In beide behandelingsarmen zullen patiënten die 100 kg of minder wegen ustekinumab 45 mg (0,5 ml) krijgen middels een subcutane injectie op week 0, 4 en daarna iedere 12 weken tot aan week 40. In beide behandelingsarmen zullen patiënten die 100 kg of meer wegen ustekinumab 90 mg (1 ml) krijgen middels 2 subcutane injecties op week 0, 4 en daarna iedere 12 weken tot aan week 40. De ustekinumabdosering zal bepaald worden aan de hand van het lichaamsgewicht dat bij randomisatie is vastgesteld en zal gehandhaafd blijven gedurende de studie. Bij week 0 zullen alle geschikte patiënten worden gerandomiseerd in één van de volgende behandelingsgroepen: Arm 1: Onmiddellijke stopzetting van de methotrexate therapie en toediening van ustekinumab subcutaan op week 0, 4, en daarna iedere 12 weken tot week 40 (laatste dosis ustekinumab). Arm 2: Geleidelijke vermindering van de methotrexate therapie over maximaal 4 weken en toediening van ustekinumab subcutaan op week 0, 4, en daarna iedere 12 weken tot week 40 (laatste dosis ustekinumab). Geleidelijke vermindering van Methotrexate dosis in Arm 2: De methotrexate dosis vermindering zal afhangen van de dosering die de patiënt krijgt bij week 0. Alle patiënten zullen met methotrexate stoppen, ongeacht de laatste dosis na maximaal 4 weken. De laatste dosis methotrexate zal ongeveer één week voor de tweede dosis van ustekinumab worden gegeven. Omdat methotrexate iedere week wordt genomen, wordt er de voorkeur aan gegeven om de patiënten in deze groep hun tweede dosis ustekinumab op dezelfde dag te geven van week 4, de dag dat ze gewend waren hun methotrexate te nemen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: patiënten zitten maximaal 52 weken in het onderzoek (exclusief screeningperiode). Na screening en randomisatie komen de patiënten eerst 2-wekelijks. Na week 4 vindt het volgende bezoek na 8 weken plaats, dan weer een bezoek na 4 weken en vervolgens 3 maal iedere 3 maanden. Patiënten ontvangen subcutane injecties, welke door een ervaren onderzoeksverpleegkundige worden gegeven.

Risico's: Methotrexate is een geregistreerd medicijn met bekende bijwerkingen. Ustekinumab wordt over het algemeen goed verdragen door patiënten met psoriasis, maar is een medicijn dat de wijze waarop het afweersysteem van het lichaam tegen infecties optreedt kan veranderen. Bij deelnemers aan eerdere onderzoeken met ustekinumab kwamen infecties van de bovenste luchtwegen veel voor. Andere infecties die veel voorkwamen waren urineweginfecties of griep. Ernstige infecties die leidden tot opname in het ziekenhuis voor medische observatie en/of behandeling zijn ook waargenomen in eerdere ustekinumab onderzoeken. Allergische reacties kunnen optreden alsook reacties op de plaats van de injectie.

De patiënt krijgt een uitgebreid screeningsonderzoek, alvorens er wordt overgegaan tot randomisatie. Gedurende het onderzoek wordt de patiënt nauwkeurig opgevolgd. De risico's bij bloedafname zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
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 van 18 jaar of ouder met matige tot ernstige psoriasis vulgaris die een ernstindex voor psoriasisoppervlakte (PASI) ≥ 10 hebben, en bij wie methotrexaattherapie gefaald heeft of die er intolerant voor zijn. Patiënten die deelnemen aan het onderzoek moeten een minimale methotrexaatdosis krijgen van 10 mg/week en ten minste 8 weken vóór de selectie methotrexaat hebben gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Wanneer de patiënt behandeld wordt met ciclosporin, fumarates, PUVA, etanercept, efalizumab, infliximab, adalimumab of alefacept.

Wanneer de patiënt behandeld wordt met enig andere systemische behandeling (behalve methotrexaat) die psoriasis kunnen verbeteren.

Wanneer de patiënt wordt behandeld met biologische therapie gedurende de laatste 12 weken of gedurende de periode gelijk aan 5x de halfwaarde tijd van die biologische therapie. (langste periode van de twee)

Have received natalizumab, efalizumab or agents that deplete B or T cells within 12 months of screening, or, if later receiving these agents, evidence is available at screening of present depletion of the targeted lymphocyte population.

Have received, or are expected to receive a BCG vaccination within 12 months prior screening, during the study, or within 12 months after the last administration of study agent.

Have had or have serious infection, or have been hospitalized or received IV antibiotics for an infection during two months prior to screening.

Have evidence of current active infection, including TB or a nodule suspicious for lung malignancy on screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-09-2009
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Methotrexaat
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stelara
Generieke naam:	Ustekinumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2008-008171-34-NL
CCMO	NL28173.091.09