

Een fase-3 open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van adalimumab in patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa

Gepubliceerd: 05-04-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Vaststellen van de lange-termijn veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van adalimumab in patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39701

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M12-555

Aandoening

- Huid- en onderhuidaandoeningen

Synoniemen aandoening

acne inversa, ectopisch acne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie BV

Overige ondersteuning: AbbVie B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adalimumab, Hidradenitis Suppurativa, Open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid te bepalen zullen de volgende metingen worden gedaan:

HiSCR

Hoeveelheid abcessen

Hoeveelheid drainerende fistels

Hoeveelheid niet-drainerende fistels

Hoeveelheid inflammatoire nodules

Hoeveelheid niet-inflammatoire nodules

Hoeveelheid hypertrofische littekens

AN-telling

Aangepaste Sartorius-score

erythema

Hurley Stage op elke aangedane anatomische regio

Globale beoordeling van huidpijn door de patiënt

DLQI

WPAI:SHP

TSQM

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hidradenitis Suppurativa (HS) is een pijnlijke, chronische huidaandoening gekenmerkt door terugkerende ontstoken nodules en abscessen, die kunnen scheuren en zo fistels en littenkenvorming kunnen veroorzaken. De meest voorkomende aangedane anatomische regio's zijn de liezen en de oksels. Ook kan het voorkomen in de huidplooien onder de borsten (bij vrouwen) en de anus. HS heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt. Het wordt gekenmerkt door pijnlijke, diepgelegen nodules die of spontaan genezen, of blijven zitten als niet-gevoelige nodules of abscessen gaan vormen. Abscessen scheuren normaal gesproken waarbij pus vrijkomt. Abscessen en nodules genezen met littekens en de vorming van fistels of gangen. Derhalve kunnen veel patiënten permanente gevolgen hebben die alleen genezen kunnen worden met behulp van chirurgische excisie van de aangedane huid. De fysieke en psycho-sociale morbiditeit die gepaard gaat met en bloc excisie van littekens uit de oksel of de lies is groot. Zeldzame complicaties van HS kunnen zijn: fistelvorming naar de urinebuis, blaas, rectum of peritoneum, lymfoedeem in de ledematen, elefantiasis van het scrotum of plaveiselcelcarcinoom van de huid afkomstig uit HS lesies.

Hidradenitis Suppurativa komt ongeveer bij 1% van de algemene populatie voor. De ziekte vangt meestal aan na de puberteit. Prevalentie van ziekte is 1.5% in patiënten < 25 jaar oud en neemt af tot 0.5% in patiënten ouder dan 55 jaar oud. Het treft vrouwen 2 tot 5 keer meer dan mannen. Verschillende factoren kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van HS, variërend van genetische factoren tot roken en overgewicht. De histopathologische kenmerken van HS zijn een dicht infiltraat van ontstekingscellen (neutrofielen, lymfocyten, en histiocyten). Tumor necrose factor-alfa (TNF- α), wat pro-inflammatoire cytokines induceert en neutrofielen en lymfocyten activeert, kan een pathogene rol spelen.

Doel van het onderzoek

Vaststellen van de lange-termijn veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van adalimumab in patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa.

Onderzoeksopzet

Alle patiënten die deel hebben genomen aan de fase-3 studies M11-810 (wel in Nederland uitgevoerd) en M11-313 (niet in Nederland uitgevoerd) kunnen deelnemen aan deze studie, mits ze volgens de onderzoeksarts geschikt zijn om door te gaan, en ze niet tijdens de studie exclusiecriteria hebben ontwikkeld waardoor ze nu niet meer in aanmerking komen om deel te nemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vanaf baseline ontvangen alle patiënten open-label adalimumab 40mg per week, onafhankelijk van welke behandeling zij hebben ontvangen in een voorgaande fase-3 studie. Het doseringsschema kan gereduceerd worden tot 40mg om de week als de patiënt op of na week 24 van de open label extensie voldoet aan de volgende criteria: * Patiënt heeft een klinische respons (HiSCR) tijdens de open label extensie ten opzichte van de baseline visite van de eerdere fase-3 studie, EN * De patiënt heeft een telling van abcessen en nodules van 0 of 1 op 2 opeenvolgende visites, EN * De behandelend arts en de patiënt zijn het er samen over eens dan het risico/voordeel van reductie van wekelijks naar om de week in het voordeel van de patiënt is. De studieduur is tenminste 60 weken, of totdat marketing autorisatie of permanente terugtrekking daarvan in het land van deelname is geweest.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de studie zullen de patiënten ongeveer 11 keer naar het ziekenhuis komen. Dit is afhankelijk van hoe lang ze in de studie blijven (zie opmerking bij vraag E11). Tevens zal de patiënt terug moeten komen 4 en 8 weken na de laatste visite (als patiënt echt stopt met gebruik van adalimumab) voor afname van bloed voor een PK sample. Zeventig dagen na de laatste adalimumab injectie zal telefonisch contact opgenomen worden met de patiënt. Tijdens baseline zal ECG en röntgen van de thorax alleen herhaald worden als er volgens oordeel van de onderzoeker aanleiding toe is (bijvoorbeeld vanwege een bijwerking) Bij de visite week 12 zal een PPD (Mantoux) test gedaan worden. Deze zal jaarlijks herhaald blijven worden zolang de patiënt in de studie blijft. Tijdens alle visites zal een lichamelijk onderzoek gedaan worden. In totaal zal er 11 keer 3,5-21 ml bloed afgenomen worden. Het afnemen van bloed kan leiden tot flauwvallen, ontstekingen van de ader, pijn, blauwe plekken en infecties. Ook kan er een bloeding ontstaan op de plaats waar is geprikt. Verder wordt de patiënt gevraagd om verschillende vragenlijsten in te vullen. Een vragenlijst wordt bij alle visites afgenomen, de 3 anderen zullen in totaal 4 keer moeten worden ingevuld. Verder zullen alle patiënten 9 maal een urinemonster mee moeten nemen. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten elke visite een urinemonster meenemen. De patiënt kan bijwerkingen ondervinden wanneer de studiemedicatie gebruikt wordt. De meest voorkomende bijwerkingen van adalimumab zijn reacties bij de injectieplaats. Patiënten kunnen last krijgen van roodheid, jeuk, kneuzing, pijn en/of zwelling van de injectieplek. De meeste reacties worden omschreven als mild en de meerderheid van de reacties verdween zonder dat de behandeling met adalimumab gestaakt hoefde te worden. Ook de volgende bijwerkingen werden vaker gerapporteerd: infectie van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn, huiduitslag, ontsteking van de neusbijholten, bronchitis, misselijkheid, diarree, buikpijn, gewrichtspijn, rugpijn, infectie van de urinewegen, hoge bloeddruk en griep. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken zoals omschreven in het protocol. Het gebruik van bepaalde medicaties is niet toegestaan gedurende de studie. Deze staan beschreven in het protocol. (Pagina 31-32, sectie 5.2.3.3

Contactpersonen

Publiek

AbbVie BV

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie BV

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
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)

- 1) Patiënten die voorheen deel hebben genomen aan een fase-3 HS studie (M11-810) en:
 - * de studie hebben voltooid of
 - * klinische respons hadden aan het begin van periode B, en daarna verlies van respons hadden, gedefinieerd als een abces/nodule telling groter dan de gemiddelde tellingen bij

baseline en week 12 van de M11-810 studie; of

* geen klinische respons hadden bij het begin van periode B van de M11-810 studie, en daarna verslechtering of afwezigheid van verbetering op of na week 16 van de M11-810 studie, gedefinieerd als abces/nodule telling * Baseline telling bij 2 opeenvolgende visites (behalve week 12) * 14 dagen apart van elkaar

2) Vrouwelijke patiënten dienen:

* Ten minste 1 jaar postmenopausaal te zijn; of

* Chirurgisch steriel (door bilateraal afbinden van eileiders, bilateraal verwijderen van de eierstokken en/of verwijderen van de baarmoeder) te zijn; of

* Een goedgekeurde anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de studie tot 150 dagen na beëindiging van de studie als ze wel in staat is kinderen te krijgen.

3) Patiënt dient dagelijks een antiseptisch wasmiddel te gebruiken gedurende de gehele studie

op de delen van het lichaam die aangedaan zijn door HS. Toegestane wasmiddelen zijn: chloorhexidine gluconaat, triclosan, benzoyl peroxide, of verdunde bleek in badwater (verkrijgbaar zonder recept).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een andere anti-TNF therapie (bv infliximab, etanercept), of deelname in een andere adalimumab trial dan de M11-810/M11-313.
2. Een huidaandoening anders dan HS (bv. bacteriële, schimmel of virale infectie) die de beoordeling van de HS kan hinderen.
3. Patiënt ontving orale antibiotica tegen HS binnen 28 dagen voor de baseline visite van studie M12-555 anders dan de antibiotica die toegestaan waren in de voorgaande (M11-810) studie.
4. Patiënt ontving voorgeschreven topische behandeling voor de behandeling van HS binnen 14 dagen voor de baseline visite van de M12-555 studie.
5. Patiënt ontving een systemische, niet-biological therapie met mogelijke therapeutische gevolgen voor HS < 28 dagen voor baseline van de M12-555 studie.
6. Patiënt ontving orale pijnstillers (waaronder opiaten) voor HS-gerelateerde pijn binnen 14 dagen voor de baseline visite van de M12-555 studie, behalve voor pijnstillers toegestaan in de voorgaande fase-3 studie.
7. Patiënt is behandeld met een onderzoeksmiddel (chemisch of biological) binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (welke het langste is) voor de Baseline visite anders dan het onderzoeksmiddel dat genomen is in de M11-810 studie.
8. Gebruik van natalizumab (Tysabri®) of efalizumab (Raptiva®).
9. Infectie(s) waarvoor behandeling met intraveneuze (IV) infectieremmers (antibiotica, antivirale middelen, antischimmelmiddelen) binnen 30 dagen voor de Baseline visite, of orale infectieremmers (antibiotica, antivirale middelen, antischimmelmiddelen) binnen 14 dagen voor de Baseline visite, behalve daar waar het noodzakelijk is als onderdeel van een anti-TB behandeling of indien het toegestaan was in de voorgaande M11-810 studie.
10. Geschiedenis van matig tot ernstig hartfalen (New York Health Association [NYHA] klasse III of IV), recente cerebrovasculaire accidenten en elke andere conditie die, naar de mening

- van de onderzoekend arts, de patiënt extra risico opleveren bij deelname aan deze studie.
11. Geschiedenis van demyeliniserende ziekte (waaronder myelitis) of neurologische symptomen die duiden op demyeliniserende ziekte.
 12. Geschiedenis van invasieve infecties (bv. listeriose, histoplasmose), humaan immunodeficiëntie virus (HIV).
 13. Patiënt heeft een actieve systemische virale infectie of een andere actieve virale infectie die het, naar de mening van de onderzoekend arts, onmogelijk maken voor de patiënt om deel te nemen aan de studie.
 14. Chronisch terugkerende infecties of actieve TB.
 15. Bekende overgevoeligheid voor adalimumab of de hulpstoffen, zoals beschreven in protocol section 5.5.2, Table 3.
 16. Positieve zwangerschapstest bij Baseline.
 17. Vrouwelijk patiënten die borstvoeding geven of overwegen zwanger te worden gedurende de studie.
 18. Bewijs van dysplasie of geschiedenis van kwaadaardige aandoeningen (waaronder lymfoom en leukemie) anders dan een succesvol behandelde niet-metastatische cutane plaveiselcelcarcinoom, basaalceld carcinoom of lokale carcinoom in situ van de baarmoederhals.
 19. Een verleden van klinisch significant drug/alcoholmisbruik in de afgelopen 12 maanden.
 20. Klinisch significante abnormale labwaarden zoals beoordeeld door de onderzoekend arts.
 21. Patiënt wordt door de arts beschouwd als een ongeschikte kandidaat voor de studie, om welke reden dan ook, en niet in staat om zich aan het protocol te houden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-01-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	Adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2011-003478-98-NL

NL39105.018.12