

Een multicentrisch onderzoek, gerandomiseerd, dubbelblind, 16 weken durend, adaptief fase III klinisch onderzoek met drie groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van LAS41008 vs. LASW1835 en vs. placebo bij patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis

Gepubliceerd: 03-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn aan te tonen: • Superioriteit van LAS41008 versus placebo op basis van de deel van de proefpersonen die PASI 75 in week 16 bereikten (een 75% reductie in de Psoriasis Area and...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39748

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bridge studie

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Psoriasis, psoriasis vulgaris

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Almirall

Overige ondersteuning: Almirall

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LAS41008, Psoriasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsvariabelen:

- PASI 75 (= Response)
- Proportie van personen met een score van "clear" of "almost clear" in de Physician's Global Assessment (PGA)

Secundaire uitkomstmaten

- PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 125
- Proportie van personen met een score van "clear" of "almost clear" in de Physician's Global Assessment (PGA)
- Lichaamsoppervlak
- Behandeling succespercentage
- Remissie percentage
- Tijd tot terugval
- Tijd tot terugslag (verslechtering van psoriasis ten opzichte van basiswaarde (PASI > 125%))
- Patiënt Voordeel Index op basis van de Patient Need Questionnaire (PNQ) en de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door hyperproliferatie en abnormale differentiatie van epidermale keratinocyten lymfocytinfiltratie bestaande voornamelijk uit T-lymfocyten, en verschillende vasculaire endotheliale veranderingen in de dermale laag zoals angiogenese, dilatatie en hoge endotheliale venule formatie. Meissner et al. toonde aan dat DMF een afname van vaatvorming in humane endotheelcellen in vitro veroorzaakt. Hoewel slechts formeel goedgekeurd in Duitsland voor de behandeling van psoriasis, worden FAEs geaccepteerd door sommige dermatologen als effectieve systemische therapieën voor zowel de korte termijn en lange termijn behandeling van matige tot ernstige psoriasis ook in andere landen van de EU en de VS, in overeenstemming met de recente klinische therapie richtlijnen voor behandeling van psoriasis.

Sinds de goedkeuring door de BfArM in 1994, is Fumaderm® uitgegroeid tot de meest voorgeschreven product voor de systemische behandeling van psoriasis in Duitsland (ongeveer 66% van alle recepten voor systemische psoriasis therapie (EUROPSO 2002). In de S3 richtlijn, Fumaderm® is aanbevolen niet alleen voor inductie therapie, maar ook voor langdurige therapie met name vanwege de goede werkzaamheids- en veiligheidsprofielen.

Fumaderm®, het referentieproduct voor deze ontwikkelingsprogramma, is een medicijn alleen op recept verkrijgbaar die DMF bevatten en de calcium, magnesium en zink zouten van monoethylfumaraat zuur (MEF) als extra werkzame bestanddelen. Er is bewijs uit klinische gegevens dat aangeeft DMF als belangrijkste werkzame bestanddeel van Fumaderm® voor de behandeling van psoriasis is.

Almirall SA wil maagsapresistente tablet formuleringen van dimethylfumaraat (DMF) ontwikkelen voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten die systemische therapie nodig hebben. De te ontwikkelen tabletten bevatten het actieve bestanddeel DMF in twee sterktes (30 mg en 120 mg) alleen, zonder de monoethylfumaraat zouten zoals in het referentieproduct Fumaderm®. Vandaar dat deze twee tabletsterktes overeen komen met de respectievelijke doseringen van DMF in de reeds toegelaten referentieproduct Fumaderm®. Om een optimale werkzaamheid en tolerantie profiel te breken, een lage initiële dosering van 30 mg DMF wordt aanbevolen voor de invoering van de therapie met 120 DMF. De ontwikkelingsgrondgedachte is gebaseerd op bewezen effectiviteit en veiligheid van Fumaderm® en de aanwijzingen suggereren DMF voornamelijk verantwoordelijk is voor de

belangrijkste anti-psoriatische werking van het product.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn aan te tonen:

- Superioriteit van LAS41008 versus placebo op basis van de deel van de proefpersonen die PASI 75 in week 16 bereiken (een 75% reductie in de Psoriasis Area and Severity Index, PASI, vergeleken met de basislijn).
- Superioriteit van LAS41008 versus placebo op basis van de proportie van de personen met een score van "clear" of "almost clear" in de Physician's Global Assessment (PGA) na 16 weken behandeling.
- Niet-inferioriteit van LAS41008 in vergelijking met Fumaderm® met betrekking tot PASI 75 na 16 weken behandeling.

Secundaire doelstellingen:

- a. Superioriteit van LAS41008 versus placebo gebaseerd op veranderingen in PASI, PGA na 3 en 8 weken en BSA na 3, 8 en 16 weken.
- b. Non-inferioriteit van LAS41008 in vergelijking met Fumaderm® met betrekking tot PASI 75 na 3 en 8 weken van de behandeling.
- c. Beoordeling van de veiligheid van LAS41008 in vergelijking met Fumaderm® en Placebo voor beide behandelingsperioden (30/120mg dimethyl fumaraat).

Onderzoeksopzet

Dit is een in verschillende onderzoekscentra uitgevoerd, gerandomiseerd, dubbelblind, adaptief, placebo en comparator gecontroleerde fase III klinisch onderzoek met drie groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van LAS41008 (30/120 mg) versus Fumaderm® (30/120 mg) en versus placebo. Het is de bedoeling om ongeveer 690 patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij 50 centra in Oostenrijk, Duitsland, Polen en Nederland (ongeveer 12 tot 16 patiënten per site) te randomiseren. Elke patiënt worden gerandomiseerd om ofwel LAS41008, de comparator Fumaderm® of placebo volgens een randomiseringsschema 2:2:1. Het behandelingsschema is dezelfde voor elke behandelingsgroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: LAS41008 met 30 mg dimethylfumaraat per tablet, orale toediening tot 3 x 1 tablet per dag gedurende week 1-3 LAS41008 met 120 mg dimethylfumaraat per tablet, orale toediening tot 3 x 2 tabletten per dag gedurende week 4-16
Groep 2: Fumaderm® initieel (LASW1835 initieel) bevattende 30 mg dimethyl fumaraat, orale toediening tot maximaal 3 x 1 tablet per dag Fumaderm® (LASW1835) bevattende 120 mg dimethylfumaraat respectievelijk, orale toediening tot 3 x 2 tabletten per dag
Groep 3: placebo
Duur van de behandeling: Totale duur van de behandelingsperiode van 16 weken.

Inschatting van belasting en risico

Daar Fumaderm® (dat in de handel is in Duitsland) dezelfde actieve stof bevat als LAS41008 (naast nog andere actieve stoffen), treden de bijwerkingen die werden waargenomen na gebruik van Fumaderm® waarschijnlijk ook op bij patiënten die LAS41008 nemen.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die Fumaderm® gebruiken en staan vermeld in de Duitse Samenvatting van de Productkenmerken.

Contactpersonen

Publiek

Almirall

Rda. General Mitre 151
Barcelona 080022
ES

Wetenschappelijk

Almirall

Rda. General Mitre 151
Barcelona 080022
ES

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)

- Ondertekend en persoonlijk gedateerd schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier
- Man / vrouw
- Leeftijd 18 jaar of ouder
- Met een diagnose van chronische plaque psoriasis ten minste 12 maanden voor inschrijving de studie
- De ernst van psoriasis gedefinieerd als matig tot ernstig, zoals blijkt uit aan alle de volgende criteria:
 - PASI > 10
 - BSA (lichaamsoppervlak) > 10%
 - PGA matig tot ernstig - Met een algemene goede gezondheid, of een stabiele medische aandoening die waarschijnlijk niet geacht is te interfereren met de uitvoering van de klinische studie, zoals bepaald door de onderzoekers gebaseerde resultaten van de medische geschiedenis, laboresultaten en lichamelijk onderzoek.
- Voorafgaande behandeling met systemische geneesmiddelen voor psoriasis die bijvoorbeeld werd stopgezet te wijten aan een ongewenste bijwerking of onvoldoende effect, of naïef voor systemische behandeling, maar identificeerbaar als kandidaat voor systemische behandeling.
- Met een compleet overzicht van ten minste de laatste 12 maanden van andere eerder lokale en systemische behandelingen, indien aanwezig.
- Inachtneming van de hierna uitwasperiode:
 - 2 weken: Corticosteroïden, vitamine A-analogen, vitamine D analogen, antraceen derivaten, Tar, Salicylzuur voorbereidingen
 - 3 maanden: Biologics met antipsoriatische activiteit
 - 1 maand: Conventionele systemische antipsoriatische drugs en fototherapie
 - 6 maanden: immunosuppressieve medicatie (indien die niet onder een van de bovenstaande behandelingen vallen)
- Bij vrouwen op vruchtbare leeftijd: een negatief serum zwangerschapstest bij de screening en bereid zijn om zeer effectieve methoden van anticonceptie te gebruiken tijdens de onderzoeksperiode en voor 60 dagen na de laatste dosis van onderzochte geneesmiddel. Bovendien moeten zij akkoord zijn om een zwangerschapstests te doen tijdens de studiemedicatie. Een anticonceptiemethode met hoge doeltreffendheid is gedefinieerd als een methode met een lage falingsgraad (d.w.z. minder dan 1% per jaar) bij consistent en correct gebruik, zoals implantaten, injecteerbare middelen, gecombineerde orale anticonceptiemiddelen, sommige spiraaltjes (IUD*s) en onthouding van seksuele omgang, of een gevasectomeerde partner. Vrouwelijke patiënten worden als vruchtbaar beschouwd tenzij zij chirurgisch gesteriliseerd zijn door een hysterectomie of door afbinding van beide eileiders (bilaterale tubaligatie), of gedurende ten minste twee jaar postmenopauzaal zijn.
- Mannen (ook mannen die een vasectomie hebben ondergaan) moeten akkoord gaan met het gebruik van een barrièremiddel als anticonceptiemethode terwijl ze het onderzoek geneesmiddel gebruiken.
- Bereid om blootstelling aan zonlicht redelijk constant te houden en voor de hele duur van het onderzoek zonnebanken en UV-lichtbronnen vermijden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voor vrouwen: zwangere of zogende
- Met een diagnose van guttata, erythroderme of pustuleuze psoriasis
- Met een volgende hematologische afwijkingen: trombocytenaantal van $<100.000 / \text{mm}^3$, WBC-aantal van <3.000 cellen / mm^3 , lymfocyten aantal $<1.000/\mu\text{l}$, hemoglobine, hematocriet, of rode bloedcellen buiten 30% van de bovenste of onderste grens van de normale labwaarden
- Met een geschiedenis van maligniteiten, behalve voor niet melanoom huidkanker
- Lijden van belangrijke gastro-intestinale problemen (maagzweren, diarree, enz.)
- Bekend om ernstige nierinsufficiëntie te hebben
- Detectie van abnormale leverenzymen
 - (a) als een enzym $>3x$ is van de boven limiet van de normale waarden (AST (SGOT) ALT (SGPT), gamma-GT, alkalische fosfatase (ALP))
 - (b) als bilirubine $>2x$ boven limiet van de normale waarde is, voor de andere lever enzymen $>2x$ boven limiet van de normale waarde
- Bij actieve infectieziekten
- Op systemische therapie met geneesmiddelen die kunnen interfereren met de onderzoek producten genomen binnen de gedefinieerde uitwasperiode
- Met een geschiedenis van alcohol-of drugsmisbruik
- Bekend HIV-positieve status of lijden aan een andere immunosuppressieve ziekte
- Bekende overgevoeligheid voor bestanddelen van de onderzoek producten
- Eerder deelname aan dit onderzoek of het deelnemen aan een andere geneesmiddelonderzoek binnen de 30 dagen (of vijf halfwaardetijden afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan de inschrijving.
- Niet bereid toestemming te geven voor de verstrekking van persoonlijke "gecodeerde" data
- Niet kunnen voldoen aan de eisen van de studie of die naar het oordeel van de onderzoeker mag niet deelnemen aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2013
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fumaderm®
Generieke naam:	Dimethyl fumaraat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fumaderm® initial
Generieke naam:	Dimethyl fumaraat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LAS41008
Generieke naam:	Dimethyl fumaraat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2014
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	EUCTR2012-000055-13-NL
CCMO	NL41945.091.12