

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra naar de gelijkwaardigheid van ONS-3010 en Humira® voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis)

Gepubliceerd: 13-07-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primair: • Het aantonen van de therapeutische gelijkwaardigheid van ONS 3010 (adalimumab biosimilar) en Humira® (adalimumab) bij patiënten met psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis) Secundair: • Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42923

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ONS-3010-002 studie in patiënten met matig tot ernstige psoriasis vulgaris

Aandoening

- Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

droge huiduitslag, psoriasis, terugkerende huidaandoening met schilferende

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Oncobiologics Limited

Overige ondersteuning: Oncobiologics Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 3, humira, ONS-3010, psoriasis en plaque

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

- Responsratio PASI 75 in week 17

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Responsratio PASI 75 en PASI 90 in een bepaalde periode
- PASI-waarde en verandering in PASI ten opzichte van de uitgangswaarde bij elk

bezoek

- Verandering in sPGA ten opzichte van de uitgangswaarde bij elk bezoek
- Percentage patiënten met sPGA van 0 (schoon) of 1 (bijna schoon) bij elk

bezoek

- Verandering in DLQI ten opzichte van de uitgangswaarde bij elk bezoek

Veiligheidseindpunten:

- Incidentie van tijdens de behandeling optredende AE's (treatment-emergent adverse events, TEAE's) en ernstige AE's (serious adverse events, SAE's)
- Incidentie en risicoverschil in de behandelingsgroepen van AE's met speciale

interesse:

- Ernstige infecties, inclusief tuberculose en andere opportunistische infecties

- Maligniteiten

- Reacties op de plaats van injectie

- Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie

- Verhoging leverenzymen

- Lupusachtige syndromen

- Hartaanval

- Hematologische reacties

• Incidentie van circulerende anti-geneesmiddel antilichamen (anti-drug antibodies, ADA's)

• Incidentie van neutraliserende antilichamen

• Klinisch significante wijzigingen in de laboratoriumwaarden

Zie sub studie protocol voor de extra farmacodynamiek eindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van psoriasis, een chronische, immuungemedieerde, inflammatoire huidaandoening, wordt geschat op 1-6% in de geïndustrialiseerde landen. Plaque psoriasis (Psoriasis Vulgaris) is de meest voorkomende vorm van psoriasis, en komt voor in > 80% van de getroffen patiënten. Deze vorm wordt gekenmerkt door scherp afgebakende, erythemateuze, zilverwitte schubben meestal waargenomen op de ellebogen, knieën, hoofdhuid, navel, en het lumbale gebied. Matige tot ernstige ziekte is geassocieerd met een aanzienlijke aantasting van de fysieke en psychologische levenskwaliteit.

Nieuwere biologische therapieën zijn ontworpen die specifieke mechanismen modificeren of reguleren betrokken bij de overproductie van huidcellen en ontstekingen, dat psoriasis veroorzaakt. Een categorie biologics remt selectief proinflammatoire cytokines zoals tumor necrosis factor alpha (TNF- α), die een belangrijke rol spelen bij psoriasis.

Humira® (adalimumab), één van de TNF- α antagonisten voor de behandeling van psoriasis, is een recombinant humaan immunoglobuline monoklonaal antilichaam dat alleen humane peptidesequenties bevat. Humira is goedgekeurd voor gebruik in de Verenigde Staten (VS) en de Europese Unie (EU) voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis die in aanmerking komen voor systemische therapie of fototherapie, en waarbij andere systemische therapieën medisch minder geschikt zijn.

Oncobiologics ontwikkelt ONS-3010, een biosimilar van Humira met de werkzame stof adalimumab. De indicaties voor ONS-3010 zijn hetzelfde als momenteel goedgekeurd voor Humira en de doseringsvorm, toedieningsvorm en doseringsschema van ONS-3010 zijn voor alle indicaties hetzelfde als voor Humira.

De bio-equivalentie en veiligheid resultaten van de Fase 1 PK studie ondersteunen deze huidige fase 3-studie van ONS-3010 en Humira bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het aantonen van de therapeutische gelijkwaardigheid van ONS 3010 (adalimumab biosimilar) en Humira® (adalimumab) bij patiënten met psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis)

Secundair:

- Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van ONS-3010 in vergelijking met Humira bij patiënten met psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis)

Doel van de substudie:

- Verkennen van de farmacodynamische effecten van of ONS-3010 vergeleken met Humira (adalimumab)

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra naar de gelijkwaardigheid van ONS-3010 en Humira voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis). Ongeveer 452 patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding om subcutane injecties ONS-3010 of Humira te krijgen.

Er zijn 3 periodes: de screeningsperiode, de primaire behandelingsperiode en de overstapperiode. De screeningsperiode, die ongeveer 4 weken duurt per patiënt, wordt gebruikt ter beoordeling van geschiktheid. Tijdens de uitgangswaarde (week 0) worden geschikte patiënten gerandomiseerd in 1 van de 2 behandelingsgroepen (Humira of ONS-3010). In de primaire behandelingsperiode (week 0-16) krijgen patiënten hun gerandomiseerde behandeling gedurende 17 weken (80 mg aanvangsdosis, gevolgd door 40 mg om de 2 weken, te beginnen 1 week na de aanvangsdosis). Onderzoeken naar primaire werkzaamheid worden in week 17 uitgevoerd.

In week 17 zal de helft van de Humira-patiënten gerandomiseerd worden in een overstapgroep. Tijdens de overstapperiode (week 17-23) ontvangt de overstapgroep ONS-3010, de andere helft van de Humira-groep blijft Humira ontvangen en de ONS-3010-groep blijft ONS-3010 ontvangen. Onderzoeken naar veiligheid en werkzaamheid worden in week 25 uitgevoerd, na de overstapperiode. In week 25 kunnen patiënten de keuze maken om deel te nemen aan een langetermijn vervolgonderzoek (onderzoek ONS-3010-003) met verdere onderzoeksbehandeling tot en met week 47. Patiënten die niet wensen deel te nemen aan het vervolgonderzoek zullen in week 27 terugkeren naar de kliniek voor follow-up onderzoeken.

Substudie:

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind sub-onderzoek in 1 centrum om de farmacodynamiek te verkennen van ONS-3010 en Humira voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis) met een optionele verlenging om de behandelings- en biologische effecten op lange termijn te vergelijken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandeling: ONS-3010 (adalimumab biosimilar), toegediend als een subcutane injectie met een voorgevulde injectiespuit. De aanvangsdosis is 80 mg (week 0) en daaropvolgende doses zijn 40 mg om de 2 weken, te beginnen 1 week na de aanvangsdosis (week 1). Vanaf de dosis in week 1 zullen patiënten de doses thuis zelf toedienen (behalve in week 3, 9 en 13, wanneer de patiënten de dosis in de kliniek of thuis na het bezoeken van de kliniek kunnen toedienen, en in week 17, als de dosis in de kliniek zal worden toegediend).

Referentiebehandeling: Humira® (adalimumab), toegediend als een subcutane injectie met een voorgevulde injectiespuit. De aanvangsdosis is 80 mg (week 0) en daaropvolgende doses zijn 40 mg om de 2 weken, te beginnen 1 week na de aanvangsdosis (week 1). Vanaf de dosis in week 1 zullen patiënten de doses thuis zelf toedienen (behalve in week 3, 9 en 13, wanneer de patiënten de dosis in de kliniek of thuis na het bezoeken van de kliniek kunnen toedienen, en in week 17, als de dosis in de kliniek zal worden toegediend).

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek zal ongeveer 29 tot 31 weken duren en omvat ongeveer 7 bezoeken aan het onderzoekscentrum. Aan het einde van de studie is er de

mogelijkheid om aan een 27 weken durend verlengingsonderzoek deel te nemen. De onderzoeksbezoeken voor de hoofdstudie duren elk ongeveer 1.5-2 uur. De volgende tests/procedures zullen plaatsvinden tijdens de bezoeken: 1x navraag medische geschiedenis, 8x vitale tekenen, 6x invullen DLQI, 1x volledig lichamelijk onderzoek, 4x beperkt lichamelijk onderzoek, 2x zwangerschapstest (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (en evt herhaling bij uitblijven menstruatie), 2x TB test, 1x rontgen borst (alleen bij positieve TB test en als er binnen 12 weken voor screening geen rontgenfoto gemaakt is), 1x ECG, 7x bloedafname, 8x onderzoek van de psoriasis, tijdens alle bezoeken wordt gebruik van alle geneesmiddelen besproken en eventuele bijwerkingen, 6x bespreken dagboek

Bij patiënten die meedoen aan de substudie wordt 1 keer extra bloed afgenomen tijdens een extra visite en een aantal keer extra buisjes tijdens de al geplande visites. Ook zullen er 2D, 3D foto's, 360 graden foto's (7x) gemaakt worden, psoriasis score (6x) en huidanalyse pleister (6x)

Bijwerkingen die het vaakst voorkomen:

De meest voorkomende (bij 1 op de 10 mensen of meer) gemelde bijwerkingen in onderzoeken van Humira waren reacties op de plaats van injectie (zie de lijst hierboven), infecties (bijvoorbeeld verkoudheid, griepachtige ziekte, ontsteking van de neusbijholten met o.a. verstopte neus of loopneus (sinusitis), hoofdpijn, uitslag, verhoging van vetten, verlaagde rode en witte bloedcellen, verhoging van leverenzymen, misselijkheid (misselijk gevoel in de maag), braken, buikpijn, en spier- en gewrichtspijn. In het onderzoek van ONS-3010 bij gezonde vrijwilligers waren de meest voorkomende bijwerkingen reacties op de plaats van injectie, infecties, vermoeidheid en hoofdpijn.

- Zeldzame, maar ernstige bijwerkingen van Humira waren onder andere kanker en ernstige infecties die leidden tot ziekenhuisopname of overlijden, waaronder tuberculose, bacteriële sepsis (bloedvergiftiging) en invasieve schimmelinfecties.

- Aangezien ONS-3010 een experimenteel middel is, kunnen er risico's en bijwerkingen optreden die onbekend zijn. Alle geneesmiddelen hebben een mogelijk risico op een allergische reactie.

Tijdens de uitwasperiode waarin voorafgaande psoriasis medicatie gestopt wordt, kan een verergering van psoriasis symptomen optreden

Contactpersonen

Publiek

Oncobiologics Limited

Hamilton House, High Street 25
Rickmansworth, Herts, London WD31ET
GB

Wetenschappelijk

Oncobiologics Limited

Hamilton House, High Street 25
Rickmansworth, Herts, London WD31ET
GB

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 en ouder op het moment van screening
- Diagnose van chronische psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis), ten minste 6 maanden voorafgaand aan randomisatie en stabiel ten minste 2 maanden voorafgaand aan screening. Patiënten worden als stabiel beschouwd indien er geen nieuwe laesies zijn ontstaan terwijl andere laesies nagenoeg onveranderd zijn gebleven, zelfs als het aangedane oppervlak omvangrijk is.
- Matige tot ernstige psoriasis zoals gedefinieerd bij de screening en uitgangswaarde door aan elk van de volgende criteria te voldoen:
 - o Score bij de Index van het Gebied en van de Strengheid van de Psoriasis (Psoriasis area severity index (PASI)) van 12 of hoger
 - o Score bij Statische algemene artsbeoordeling (static physician global assessment, sPGA) van 3 of hoger (op basis van een schaal van 0 tot 5)
 - o Aangedane lichaamsoppervlak door psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis) van 10% of groter
- Patiënten met chronische psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis) die ten minste één keer

eerder fototherapie of systemische psoriasisbehandeling gekregen hebben of naar mening van de onderzoeker kandidaten zijn voor dergelijke behandelingen

- Vruchtbare vrouwen en alle mannen moeten tijdens het onderzoek een acceptabele vorm van anticonceptie gebruiken. Vruchtbare vrouwen moeten ermee instemmen om anticonceptie te blijven gebruiken tot 5 maanden na de laatste dosis. Acceptabele anticonceptiemethoden zijn onder meer operatie (bilaterale tubaligatie, partner met vasectomie), hormonale anticonceptie (oraal, pleister, injecteerbaar, implanteerbaar, intravaginaal), spiraaltje of dubbele fysieke barrière, zoals condoom plus diafragma. Een postmenopauzale status > 1 jaar voldoet ook aan deze vereiste. Mannen mogen eveneens geen sperma doneren tijdens het onderzoek of gedurende 16 weken na de laatste dosis.
- Vermogen en bereidheid tot het zelf toedienen van het onderzoeksmiddel
- Vermogen om het geïnformeerd toestemmingsformulier te lezen en te begrijpen en geschreven toestemming te verlenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere psoriasisvormen dan chronische psoriasis vulgaris (*gewone* psoriasis)
- Geneesmiddelgeïnduceerde psoriasis
- Doorgaand gebruik van verboden psoriasisbehandelingen. Uitwasperioden voorafgaand aan de uitgangswaarde (eerste dosis onderzoeksmiddel) voor eerdere psoriasisbehandelingen zijn als volgt:
 - o >=2 weken voor topische medicaties en ultraviolet B-fototherapie
 - o >=4 weken voor psoralen plus ultraviolet A-fototherapie
 - o >=4 weken voor niet-biologische systemische therapieën
 - o >=12 weken voor andere biologische therapieën
 - o >=12 maanden voor alkylerende stoffen
- Blootstelling aan levend vaccin of verzwakt levend virus binnen 8 weken voorafgaand aan het screeningbezoek
- Eerdere blootstelling aan adalimumab
- Behandeling met een onderzoeksmiddel binnen 12 weken of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel voorafgaand aan screening, dat wat langer is.
- Eerdere behandeling met tumornecrosefactor-blokkers met gebrek aan werkzaamheid volgens klinische beoordeling (primair falen)
- Zware operatie binnen 8 weken voorafgaand aan screening of gepland om tijdens het onderzoek plaats te vinden
- Actieve, lopende ontstekingsziekten anders dan psoriasis, die de evaluatie van het voordeel van de onderzoeksbehandeling onduidelijk kunnen maken
- Voorgeschiedenis van kanker of lymfoproliferatieve ziekte (anders dan succesvol behandelde, niet-melanome huidkanker of gelokaliseerd cervixcarcinoom in situ)
- Voorgeschiedenis van neurologische symptomen die gemyeliniserende ziekte in het centraal zenuwstelsel suggereren
- Acute infectie die behandeling met parenterale antibiotica vereist binnen 4 weken voorafgaand aan de uitgangswaarde (eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel) of orale/topische antibiotica binnen 2 weken voorafgaand aan de uitgangswaarde

- Voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus 1 of 2, hepatitis B of hepatitis C
- Aanwezigheid van chronische of acute infectie bij screening, inclusief positief resultaat voor actieve tuberculose (TB) of onbehandelde latente TB (bijv. positief QuantiFERON®-testresultaat zonder enige voorgeschiedenis van actieve of latente TB en zonder aangetoonde actieve infectie), waarbij de patiënt niet bereid is om profylactische behandeling te ondergaan
- Voorgeschiedenis van chronische infectie of infecties in de afgelopen 2 jaar, die ziekenhuisopname of toediening van intraveneuze antibiotica vereisten (zonder aangetoonde genezing)
- Bekende overgevoeligheid voor of voorgeschiedenis van anafylactoïde reactie(s) op adalimumab of de bestanddelen ervan
- Aanwezigheid van Klasse III/IV hartfalen volgens de criteria van de New York Heart Association.
- Voorgeschiedenis van congestief hartfalen, recent cerebrovasculair accident of enige toestand die naar mening van de onderzoeker de patiënt zou blootstellen aan risico bij deelname aan het onderzoek
- Voorgeschiedenis van klinisch significante cardiale, respiratoire (m.u.v. milde astma), renale, hepatische, hematologische, gastro-intestinale, neurologische of psychiatrische ziekte of stoornis of enige andere ongecontroleerde medische aandoening
- Zwangerschap, een positieve zwangerschapstest, borstvoeding of de intentie om zwanger te worden gedurende of binnen 5 maanden na het voltooien van het onderzoek
- Gebreken aan beenmerg of hepatische of renale functie, inclusief de volgende:
 - o Hemoglobine $<7,14$ mmol/l (11,5 g/dl) voor mannen of $<6,21$ mmol/l (10,0 g/dl) voor vrouwen, absoluut aantal neutrofielen $<1,5 \times 10^9/l$ (1500 cells/ μ l), bloedplaatjes $<100 \times 10^9/l$ (100.000/ μ l)
 - o Totale bilirubine $\geq 1,5$ x de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN), exclusief gevallen waarin verhoogd bilirubine kan worden toegekend aan gilbertsyndroom
 - o Alanine-aminotransferase en aspartaat-aminotransferase $\geq 1,5$ x ULN
 - o Creatinine $\geq 1,5$ x ULN

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 29-09-2016

Aantal proefpersonen: 50

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Humira

Generieke naam: Adalimumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ONS-3010

Generieke naam: adalimumab biosimilar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2016

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2015-004614-26-NL
CCMO	NL56764.056.16