

Een fase 3b, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, dubbelplacebo studie over de werkzaamheid en de veiligheid van apremilast (CC-10004), etanercept en placebo bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris

Gepubliceerd: 07-11-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling- De klinische werkzaamheid en veiligheid van oraal apremilast (APR) 30 mg tweemaal daags (b.i.d.) evalueren in vergelijking met placebo, bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris in week 16. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44059

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie ter evaluatie van de effectiviteit en veiligheid van Apremilast

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

chronische plaque psoriasis; huidaandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Apremilast, CC-10004, Etanercept, psoriasis vulgaris

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten met ofwel 30 mg BID apremilast of placebo die tenminste een 75% reductie in PASI (PASI-75) bereikt in week 16 van de uitgangswaarde.

Secundaire uitkomstmaten

- Het aantal patiënten met een sPGA score van (0) of bijna helder (1) met minimaal een reductie van 2 punten in week 16
- wijziging van de BSA % score in week 16
- Het aantal patiënten die een PASI-50 behalen in week 16
- Wijziging van uitgangswaarde in de DLQI score in Week 16
- Wijziging van uitgangswaarde in MCS score of SF-36 in week 16
- Het aantal patiënten met een LS-PGA score van (0) of bijna helder (1) in week 16

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriasis is een chronische ziekte die langdurige behandeling vereist,

idealiter met effectieve middelen die gemakkelijk toe te dienen zijn en een lage incidentie van ongewenste voorvallen hebben. De momenteel beschikbare systemische therapieën zijn beperkt wegens risico's op hepatische, renale en neurologische toxiciteit, teratogeniciteit en een verhoogd risico op infecties en maligniteiten. Etanercept is het meest gebruikte biologisch geneesmiddel voor psoriasis (Decision Resources- Psoriasis, 2011). Zoals andere biologische geneesmiddelen wordt etanercept parenteraal toegediend. Gezien de beperkingen van de huidige systemische behandelingen voor psoriasis is er een onbeantwoorde medische behoefte aan een effectief oraal middel dat goed wordt verdragen en minder immunosuppressief is dan de huidige orale middelen en parenterale biologische geneesmiddelen.

Apremilast (CC-10004) is een specifieke fosfodiësterase type 4 (PDE4) inhibitor die nog in ontwikkeling is voor gebruik in de behandeling van inflammatoire aandoeningen. PDE4 is een van de belangrijkste fosfodiësterasen die in leukocyten tot expressie worden gebracht. Inhibitoren van PDE4 veroorzaken accumulatie van intracellulair cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP), wat leidt tot remming van de transcriptie van pro-inflammatoire cytokines en andere cellulaire responsen, zoals neutrofieldegranulatie en chemotaxis.

Uit voltooide fase 2 studies bij patiënten met psoriasis en psoriatische artritis is gebleken dat apremilast over een brede anti-inflammatoire en immunomodulerende activiteit beschikt en werkzaam is in het geval van psoriasis en psoriatische artritis. Op basis van de tot nu toe beschikbare preklinische en klinische gegevens wordt verwacht dat apremilast een gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan de momenteel beschikbare systemische behandelingen voor psoriasis en bovendien een werkzaam middel is met een gemakkelijke orale toediening.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- De klinische werkzaamheid en veiligheid van oraal apremilast (APR) 30 mg tweemaal daags (b.i.d.) evalueren in vergelijking met placebo, bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris in week 16.

Secundaire doelstellingen

- De klinische werkzaamheid en veiligheid van subcutaan (SC) etanercept 50 mg eenmaal per week evalueren in vergelijking met placebo, bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris in week 16.
- De relatieve veiligheid van een cross-over van SC etanercept 50 mg eenmaal per week naar apremilast 30 mg b.i.d. evalueren in vergelijking met apremilast dat vanaf week 0 wordt toegediend, bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris na week 16.
- De relatieve veiligheid/verdraagbaarheid bestuderen bij patiënten die therapie met apremilast beginnen zonder de 7 dagen durende dosistitratie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3b, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, dubbelplacebo studie over de werkzaamheid en de veiligheid van apremilast (CC-10004), etanercept en placebo bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis vulgaris.

Ongeveer 240 patiënten zullen in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd worden naar de drie behandelingsgroepen. De randomisatie van de patiënten naar behandelingsgroep zal gestratificeerd worden naar berekende body mass index (BMI) bij screening ($BMI < 30$ of $BMI \geq 30$). Alle patiënten zullen zowel tabletten als injecties krijgen tot en met week 16:

- * Patiënten die gerandomiseerd worden naar de apremilastgroep, zullen gedurende 16 weken apremilast 30 mg tabletten voor tweemaal daagse orale inname en beoordeelaar/patiënt-geblindeerde SC injecties met zoutoplossing (placebo) eenmaal per week krijgen

- * Patiënten die gerandomiseerd worden naar de etanerceptgroep, zullen gedurende 16 weken placebotabletten (die er net hetzelfde uitzien als de apremilast 30 mg tabletten) voor tweemaal daagse orale inname en etanercept als twee SC injecties van 25 mg (50 mg in totaal) eenmaal per week krijgen

- * Patiënten die gerandomiseerd worden naar de placebogroep, zullen gedurende 16 weken placebotabletten (die er net hetzelfde uitzien als de apremilast 30 mg tabletten) voor tweemaal daagse orale inname en beoordeelaar/patiënt-geblindeerde SC injecties met zoutoplossing (placebo) eenmaal per week krijgen

De studie zal uit vier fasen bestaan:

- * Screeningsfase: tot 35 dagen

- * Dubbelblinde placebogecontroleerde fase: week 0 tot week 16

De patiënten zullen een van de onderstaande behandelingen krijgen:

- apremilast 30 mg tabletten voor tweemaal daagse orale inname plus injecties met zoutoplossing (placebo) eenmaal per week (1 ml x 2 SC injecties), of
- SC injecties met 50 mg etanercept eenmaal per week plus placebotabletten voor tweemaal daagse orale inname, of
- placebotabletten en beoordeelaar/patiënt-geblindeerde SC injecties met zoutoplossing (placebo).

De patiënten zullen tweemaal daags tabletten (30 mg APR of placebo) innemen en eenmaal per week twee SC injecties (25 mg etanercept per injectie of zoutoplossing als placebo) krijgen.

- * Apremilast uitbreidingsfase: week 16 tot week 104

- In week 16 zullen alle patiënten worden overgezet op (of doorgaan met) 30 mg apremilast tweemaal daags. Alle patiënten zullen dit behandelingsschema blijven volgen tot en met week 104.

- Vanaf week 32 zullen alle niet-responders ($< PASI-50$) de optie hebben om topische middelen (met inbegrip van, maar niet beperkt tot topische corticosteroïden, retinoïden of vitamine D-analogen) en/of fototherapie (exclusief orale PUVA-therapie) aan hun behandelingsschema toe te voegen.

- * Observationele follow-upfase na de behandeling

- Vier weken durende, observationele follow-upfase na de behandeling voor alle

patiënten die de studie voltooien of vroegtijdig met de studie stoppen.

Inschatting van belasting en risico

Uit voltooide fase 2 studies bij patiënten met psoriasis en psoriatische artritis is gebleken dat apremilast over een brede anti-inflammatoire en immunomodulerende activiteit beschikt en werkzaam is in het geval van psoriasis en psoriatische artritis. Op basis van de tot nu toe beschikbare preklinische en klinische gegevens wordt verwacht dat apremilast een gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan de momenteel beschikbare systemische behandelingen voor psoriasis en bovendien een werkzaam middel is met een gemakkelijke orale toediening.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit 07901
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Een fase 3b, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblind ... 3-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of Vrouwen, * 18 jaar of ouder op het moment dat het toestemmingsverklarings formulier wordt ondertekend.
2. Vrijwillig het toestemmingsverklarings formulier ondertekend en daarmee begrijpt dat deelname aan de het onderzoek en daaraan gerelateerde handelingen vrijwillig plaats vindt.
3. Kan voldoen aan het onderzoeks bezoek schema en andere protocol verplichtingen
4. Diagnose van chronische psoriasis vulgaris minstens 12 maanden voordat screening plaats vindt.
5. Heeft matige tot ernstige psoriasis vulgaris bij het screening en het eerste (basis) visite onderzoek gedefinieerd als volgt:
 - a. PASI score * 12 en
 - b. BSA * 10% en
 - c. sPGA * 3 (matig)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ander dan psoriasis, significante klinische geschiedenis in : Cardio, endocrinologische, long-, Neurologische, psychiatrische, lever, nier-, hematologische, immunologische ziekte, of andere ernstige ongecontroleerde ziektes.
2. Enige conditie, inclusief geconstateerde laboratoria afwijkingen, welke voor de patient een onacceptabel risico opleverd waneer er aan het onderzoek wordt deelgenomen.
3. Enige conditie, inclusief andere onstekings ziekten of dermatologische aandoeningen, welke de interpretatie van de resultaten van het onderzoek kunnen verwarren..

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Apremilast
Generieke naam:	Apremilast
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
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	EUCTR2012-000859-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01690299
CCMO	NL42206.091.12