

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen waarbij de controlegroep een behandeling ontvangt, gevolgd door een placebogecontroleerde onderhoudsperiode en open-label follow-up ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van certolizumab pegol bij proefpersonen met matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis

Gepubliceerd: 29-01-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.18) De primaire doelstelling van het onderzoek is het vergelijken van de werkzaamheid van certolizumab pegol (CZP), subcutaan toegediend als dosis van CZP 400 mg elke twee weken en CZP 200 mg elke twee weken na een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47061

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIMPACT

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische Plaque Psoriasis, Psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Biopharma, SPRL

Overige ondersteuning: Dermira, UCB Biopharma SPRL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische plaque psoriasis, Cimzia, Enbrel, Psoriasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.18)

De primaire uitkomstmaat is het percentage proefpersonen dat in week 12 een PASI75-respons bereikt.

Secundaire uitkomstmaten

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.19-20)

De secundaire werkzaamheidsvariabelen zijn:

- PGA-vrij of bijna vrij (met een verbetering in ten minste 2 categorieën) in week 12;
- PASI75 in week 16;
- PGA-vrij of bijna vrij (met een verbetering in ten minste 2 categorieën) in week 16;

- PASI75 in week 48 voor degenen die PASI75 bereiken in week 16.

De overige werkzaamheidsvariabelen zijn (bij alle bezoeken [waar van toepassing], behalve deze die gespecificeerd zijn als primaire of secundaire variabelen):

- PASI50, PASI75, PASI90 en PASI100;
- PGA-vrij of bijna vrij (met een verbetering in ten minste 2 categorieën);
- tijd tot het begin van actie, gedefinieerd als de tijd tot PASI50;
- tijd tot het begin van actie, gedefinieerd als de tijd tot PASI75;
- tijd tot terugval (niet bereiken van PASI50-respons) voor degenen die PASI75 bereiken in week 16;
- tijd tot verlies van PASI75-respons voor degenen die PASI75 bereiken in week 16;
- absolute PASI-score;
- absolute verandering en percentage van verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in PASI-score;
- verdeling van de PGA-score;
- absoluut lichaamsoppervlak (BSA, body surface area) dat door PSO is aangetast en absolute en percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in BSA die door PSO is aangetast;
- verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in mNAPSI;
- verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in gemiddelde DLQI-scores, percentage van proefpersonen die MCID bereiken en percentage dat DLQI-remissie bereikt;

- verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in WPAI-SHP v2.0 aangepast voor PSO-scores;
- gezondheidsstatus beoordeeld door middel van EQ-5D 3L;
- verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in vermoeidheid (FASca);
- direct gebruik van medische hulpmiddelen: alle medische procedures, ziekenhuisverblijf, consulten voor gezondheidszorg die niet zijn voorzien in het protocol: aantal gelijktijdige medische procedures, aantal consulten met een gezondheidszorgverlener, aantal ziekenhuisopnames, aantal SEH-bezoeken, duur van ziekenhuisverblijf.

De farmacokinetische variabele is de CZP-concentratie vóór en na de onderzoeksbehandeling.

De immunologische variabele is de concentratie van CZP-antilichamen vóór en na de onderzoeksbehandeling.

De veiligheidsvariabelen die worden beoordeeld zijn:

- AE*s;
- bloeddruk;
- lichamelijk onderzoek;
- klinische laboratoriumwaarden (hematologie, biochemie en urineonderzoek);
- IGRA-test voor tuberculose;
- vragenlijst voor proefpersonen voor tuberculose.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.13-14)

Psoriasis (PSO) is een veel voorkomende, chronische ontstekingsziekte die gekenmerkt wordt door een aantal gekoppelde cellulaire veranderingen in de huid: hyperplasie van epidermale keratinocyten, vasculaire hyperplasie en ectasie, en infiltratie van T-lymfocyten, neutrofielen en andere soorten leukocyten in aangetaste huid. Hoewel de pathofysiologie van PSO niet volledig wordt begrepen, is het belang van T-cellen en inflammatoire cytokines aangetoond door het klinisch voordeel van behandelingen die zich op deze doelen richten.

Psoriasis treft ongeveer 3% van de volwassen Amerikaanse bevolking en de aanvang ervan kan op elke leeftijd beginnen. Hoewel het op elke leeftijd kan beginnen en zelfs is gemeld bij, of dichtbij, de geboorte, is het ongebruikelijk vóór late adolescentie en de meeste patiënten ontwikkelen de ziekte in het derde levensdecennium.

De prevalentie van PSO loopt sterk uiteen en varieert van ongeveer 1% in Zuid-Amerika tot ongeveer 2,5 % in delen van Europa. Het komt zelden voor bij West-Afrikaanse zwarten en toont een lage incidentie bij Japanse en Eskimo bevolkingsgroepen.

Er bestaan verschillende vormen van PSO, waaronder plaque, guttata, invers, pustuleus en erythrodermica. Plaque-PSO is de meest voorkomende, en omvat ongeveer 80% tot 90% van alle gevallen. Ongeveer 17% van degenen met PSO hebben matige tot ernstige ziekte.

Toegenomen ernst van de ziekte is vaak gecorreleerd aan een sterke familiegeschiedenis, vroeg begin van de ziekte (bijv. in de late tienerjaren) en komt vaak tot uiting door een grotere betrokkenheid van de huid (d.w.z. een groter lichaamsoppervlak). Naast het effect op de huid heeft PSO een verscheidenheid aan psychosociale en emotionele effecten op patiënten, met inbegrip van meer verlegenheid, frustratie, vermoeidheid, depressie en zelfmoordgedachten.

Als gevolg daarvan melden patiënten vaak slaapproblemen, problemen op het werk, problemen met interactie met familieleden, verstoorde vrijetijdsbesteding en seksuele problemen. [...]

Behandeling van patiënten met PSO varieert naar gelang de ernst van de ziekte. Beperkte of lichte ziekte wordt vaak behandeld met topische behandelingen zoals corticosteroiden, analogen van vitamine D en foterapie. Patiënten met een meer ernstige ziekte worden vaak behandeld met fotochemotherapie, cyclosporine, methotrexaat (MTX) of biologische geneesmiddelen zoals TNF-remmers en IL12/23-remmers. De doeltreffendheid van TNF-remmers bij de behandeling van PSO werd aangetoond in veel fase 3-klinische onderzoeken en heeft geleid tot de goedkeuring door de FDA van meerdere TNF-remmers voor gebruik bij patiënten met

matige tot ernstige chronische plaque-PSO.

De werkzaamheid van TNF α -remmers voor de behandeling van PSO wordt toegeschreven aan hun remming van Th17 T-cellen. In tegenstelling tot de traditionele systemische geneesmiddelen die invloed hebben op het gehele immuunsysteem, richten biologische geneesmiddelen zich op specifieke delen van het immuunsysteem. De werkzaamheid en veiligheid van deze moleculen is nu goed vastgesteld en aanvaard voor de behandeling van de ziekte, maar een recent onderzoek heeft aangetoond dat patiënten die overgaan naar een andere TNF α -remmer als gevolg van secundair verlies aan werkzaamheid, bijwerkingen (AE*s) of intolerantie meer kans hadden op een PASI75-respons dan degenen die overschakelden als gevolg van primaire onwerkzaamheid. Gegevens tonen op consistente wijze dat > 50% van ernstig getroffen patiënten niet tevreden zijn met huidige behandelingen en dat tot 30% van ernstig getroffen patiënten geen behandeling volgens aanvaarde behandelingsrichtlijnen krijgen.

Doel van het onderzoek

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.18)

De primaire doelstelling van het onderzoek is het vergelijken van de werkzaamheid van certolizumab pegol (CZP), subcutaan toegediend als dosis van CZP 400 mg elke twee weken en CZP 200 mg elke twee weken na een oplaaddosis van CZP 400 mg elke twee weken in week 0, 2 en 4 met placebo (PBO) voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque-PSO.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn het vergelijken van de werkzaamheid van CZP, subcutaan toegediend met een dosis van CZP 400 mg elke twee weken en CZP 200 mg elke twee weken na een oplaaddosis van CZP 400 mg elke twee weken in week 0, 2 en 4 met ETN, tweewekelijks subcutaan toegediend met een cumulatieve wekelijkse dosis van 100 mg voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque-PSO, voor de beoordeling van de optimale aanvankelijke behandelingsdosis voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque-PSO, voor de beoordeling van de optimale onderhoudsdosering voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque-PSO en om de veiligheid en verdraagbaarheid van CZP te beoordelen.

Andere doelstellingen van het onderzoek zijn het aantonen van het effect van CZP op aspecten van de ziekte, zoals:

- verbetering van de kwaliteit van leven met betrekking tot de huid (DLQI);
- gezondheidsstatus zoals gemeten aan de hand van de EQ-5D 3L;
- productiviteit zoals gemeten aan de hand van de WPAI-SHP;
- vermoeidheid zoals gemeten aan de hand van de FASca;
- psoriatische nagelziekte (doelnagel) zoals gemeten aan de hand van mNAPSI bij proefpersonen met nagelziekte als uitgangswaarde;
- beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van CZP.

Onderzoeksopzet

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.20)

Het onderzoek is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en actief gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra met een dubbelblinde, placebogecontroleerde onderhoudsperiode. Het onderzoek omvat 5 perioden: screening, eerste behandeling (dubbelblind, placebo- en actief gecontroleerd), onderhoudsbehandeling (placebogecontroleerd), open-label behandeling en follow-up na het onderzoek voor veiligheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.18) Interventiemogelijkheden zijn: - CZP 200mg: Eens in de twee weken 400 mg certulizumab pegol subcutaan toedienen tijdens de eerste drie visites (oplaad dosis) gevolgd door eens in de twee weken 200mg certulizumab pegol subcutaan toedienen - CZP 400mg: Eens in de twee weken 400 mg CZP subcutaan toedienen - ETN: Tweewekelijks 50mg etanercept subcutaan toedienen - PBO: Eens in de twee weken placebo subcutaan toedienen

Inschatting van belasting en risico

(Protocol v1.0 25Jul2014 p.14-15)

De werkzaamheid van TNF α -remmers voor de behandeling van PSO wordt toegeschreven aan hun remming van Th17 T-cellen. In tegenstelling tot de traditionele systemische geneesmiddelen die invloed hebben op het gehele immuunsysteem, richten biologische geneesmiddelen zich op specifieke delen van het immuunsysteem. De werkzaamheid en veiligheid van deze moleculen is nu goed vastgesteld en aanvaard voor de behandeling van de ziekte, maar een recent onderzoek heeft aangetoond dat patiënten die overgaan naar een andere TNF α -remmer als gevolg van secundair verlies aan werkzaamheid, bijwerkingen (AE*s) of intolerantie meer kans hadden op een PASI75-respons dan degenen die overschakelden als gevolg van primaire onwerkzaamheid. Gegevens tonen op consistente wijze dat > 50% van ernstig getroffen patiënten niet tevreden zijn met huidige behandelingen en dat tot 30% van ernstig getroffen patiënten geen behandeling volgens aanvaarde behandelingsrichtlijnen krijgen.

[...]

Certolizumab pegol is een TNF α -remmer, wat een pro-inflammatoir cytokine is met meerdere biologische werkingen. Een uniek kenmerk van CZP bij TNF-antagonisten is het ontbreken van een Fc (fragment crystallizable of kristalliseerbaar fragment)-gebied, waardoor het molecuul geen potentiële Fc-gemedieerde effecten kan starten, zoals complement-gemedieerde cytotoxiciteit of antilichaamafhankelijke, celgemedieerde cytotoxiciteit.

Cimzia werd onderzocht voor de behandeling van ontstekingsziekten zoals de ziekte van Crohn (ZvC), waaronder pediatrische; reumatoïde artritis (RA); psoriatische artritis (PsA); axiale spondyloartritis (axSpA), waaronder de ziekte van Bechterew (SA, spondylitis ankylopoetica); en wordt momenteel onderzocht bij juveniele idiopathische artritis (JIA). Certolizumab pegol is ook geëvalueerd in twee fase 2-onderzoeken bij proefpersonen met PSO. Met

ingang van 30 april 2013 omvat het klinisch ontwikkelingsprogramma voor CZP een totaal van 70 voltooide of lopende klinische studies, met 2 voltooide onderzoeken bij matige tot ernstige chronische plaque-PSO (C87040 en C87044). In deze programma's werden diverse doses en schema's beoordeeld. Tot dusver werd in alle onderzoeken aangetoond dat CZP een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft en goed verdragen werd door proefpersonen met ZvC, RA, PsA, axSpA en PSO. Op basis van de werkzaamheid die in de fase 2-onderzoeken werd aangetoond bij matige tot ernstige chronische plaque-PSO (C87040 en C87044) en de verbeteringen die werden waargenomen bij patiënten met PSO met actieve PsA, wordt nu gepland dat CZP verder wordt geëvalueerd als een systemische behandeling bij proefpersonen met matige tot ernstige chronische plaque-PSO.

Contactpersonen

Publiek

UCB Biopharma, SPRL

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
BE

Wetenschappelijk

UCB Biopharma, SPRL

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

8 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meer ... 25-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Belangrijkste inclusiecriteria (Protocol v1.0 25Jul2014, chapter 6.1, p.28):

1.Levering van een informatie- en toestemmingsformulier;2.Volwassen mannen of vrouwen ≥ 18 years;3.Chronische plaque psoriasis voor minstens 6 maanden;4.Baseline voor de Index voor uitgebreidheid en ernst van psoriasis (PASI - Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 en lichaamsoppervlakte van $\geq 10\%$ en een Physician's Global Assessments score van ≥ 3 ;5.Kandidaat voor systemische psoriasis therapie en/of fototherapie en/of chemofototherapie;6.Andere door het protocol gedefinieerde inclusie criteria kunnen van toepassing zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria (Protocol v1.0 25Jul2014, chapter 6.2, p.28-30):

1. Erythrodermische psoriasis, psoriasis guttata, gegeneraliseerde pustuleuze vorm van psoriasis;2. Geschiedenis van huidige, chronische of terugkerende infecties van virale, bacteriële of fungale oorsprong zoals beschreven in het protocol;3. Congestief hartfalen ;4. Geschiedenis van een lymfoproliferatieve aandoening waaronder lymfoom of huidige tekenen en symptomen die wijzen op een lymfoproliferatieve ziekte;5. Geschiedenis van andere maligniteiten of gelijktijdige maligniteiten zoals beschreven in het protocol.;6. Geschiedenis of vermoeden van demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld multiple sclerosis of optische neuritis);7. Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, zwanger zijn, of van plan zijn zwanger te worden tijdens de studie of binnen 3 maanden na de laatste dosis van het geneesmiddel van de studie. En mannelijke proefpersonen die een zwangerschap hebben gepland met hun partner tijdens de studie of binnen 10 weken na de laatste dosis. ;8. Elke andere omstandigheid die, naar het oordeel van de onderzoeker, ervoor zorgt dat de patient niet geschikt is voor deelname aan de studie;9. Andere exclusiecriteria uit het protocol kunnen van toepassing zijn;10. Eerder etanercept gebruik

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3
Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-11-2015
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cimzia
Generieke naam:	Certolizumab pegol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enbrel
Generieke naam:	Etanercept
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018

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	ID
EudraCT	EUCTR2014-003492-36-NL
CCMO	NL51812.018.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-11-2018

Totaal aantal deelnemers: 3

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries