

Een 52-weken durende, multicenter studie naar de effectiviteit van secukinumab op gewrichtsontsteking gebruikmakend van Power Doppler echografie bij proefpersonen met actieve arthritis psoriatica

Gepubliceerd: 14-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Dit onderzoek werd ontworpen om gebruik te maken van de gevoeligheid van echografie die beschikbaar is in klinische omgevingen om het tijdsverloop van de respons op secukinumab (150 mg en 300 mg) bij gewrichtssynovitis en enthesitis te beschrijven...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47596

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ultimate studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Huid- en onderhuidsweeftselinfecties en parasitaire aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

actieve arthritis psoriatica

Aandoening

gewrichtsaandoeningen, reumatische aandoeningen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis
Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: actieve arthritis psoriatica, gewrichtsontsteking, Power Doppler ultrasonography, secukinumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantonen dat er een verschil is tussen secukinumab en placebo voor wat betreft respons op gewrichtssynovitis in de loop van 12 weken, zoals gemeten door de PDUS algemene OMERACT-EULAR synovitisscore (GLOESS) voor de getroffen gewrichten (uit 48 gewrichten) bij PsA-patiënten die inadequate respons (IR) vertonen op niet-biologische DMARD*s.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire doelstellingen

- Het aantonen dat de werkzaamheid van secukinumab in week 12 superieur is aan placebo op basis van het aandeel patiënten dat een responsscore van 20 bereikt op de American College of Rheumatology (ACR)-schaal.
- Het aantonen dat de werkzaamheid van secukinumab in week 12 superieur is aan placebo op basis van het aandeel patiënten dat een responsscore van 50 bereikt op de ACR-schaal.
- Het aantonen dat de klinische respons op secukinumab in week 12 superieur is

aan placebo op basis van de wijziging vanaf de baseline tot week 12 in de enthesitisindex van het Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC).

Andere secundaire doelstellingen

- Het evalueren van het therapeutische effect van secukinumab in vergelijking met placebo op gewrichtssynovitis vanaf de baseline tot week 8 aan de hand van de GLOESS-score op 48 gewrichten.
- Het evalueren van het therapeutische effect van secukinumab in vergelijking met placebo in week 12 aan de hand van de OMERACT enthesitisscore voor elke betroffen enthesese.

Verkennde doelstellingen

- Het evalueren van de algemene veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van secukinumab.
- Het evalueren van het therapeutisch effect op gewrichtssynovitis bij patiënten in de placebogroep nadat ze van week 12 tot week 24 en van week 24 tot week 52 overgeschakeld zijn naar secukinumab, zoals met de GLOESS-score en de componenten ervan onder 48 gewrichten beoordeeld aan de hand van de verbetering in synovitis van week 12 tot week 24 en van week 24 tot week 52.
- Het evalueren van het therapeutisch effect op gewrichtssynovitis in de oorspronkelijke secukinumab-groep, zoals met de GLOESS-score en de componenten ervan onder 48 gewrichten beoordeeld aan de hand van de verbetering in synovitis van de baseline tot week 24 en tot week 52.

- Het evalueren van het therapeutisch effect op enthesitis bij patiënten in de placebogroep die van week 12 tot week 24 en van week 24 tot week 52 overschakelden naar secukinumab aan de hand van de OMERACT individuele enthesitisscore en de morfologische componenten ervan.
- Het evalueren van het therapeutisch effect op enthesitis bij patiënten in de oorspronkelijke secukinumab-groep, van de baseline tot week 24 en van week 24 tot week 52, aan de hand van de OMERACT individuele enthesitisscore en de morfologische componenten ervan.
- Het verkennen van het verband tussen klinische verbetering voor elke plaats met enthesitis zoals beoordeeld door de SPARCC en de verbetering in enthesitis zoals beoordeeld door individuele PDUS enthesitisscores vanaf de baseline tot week 12.
- Het verkennen van het verband tussen de PDUS-respons in vergelijking met de ACR 20-respons, ofwel door een verbetering in de totale GLOESS-score van minstens 20% ten opzichte van de baseline tot week 12 of door het vergelijken van de klinische verbetering in dezelfde onderzochte gewrichten met de GLOESS-score.
- Het verkennen van het verband tussen de PDUS-respons in vergelijking met de SPARCC-score in de loop van 12 weken door het vergelijken van de verbetering in dezelfde onderzochte enthesen.
- Het verkennen van de doeltreffendheid van secukinumab in week 24, tijdens de uitbreidingsperiode en op andere tijdpunten voor beoordelingen die geen deel uitmaken van de primaire en secundaire doelstellingen, zoals enkel van toepassing op:

- ACR 20, ACR 50, ACR 70, ACR-componenten, PASI 75, PASI 90, dactylitistelling, HAQ-DI©-respons.
- Aandeel patiënten die minimale ziekteactiviteit (MDA) bereiken in week 24 en week 52.

Optionele verkennende doelstellingen in het deelonderzoek:

- Het verkennen van vroege tekenen van respons in de huid en nagels van patiënten met gelijktijdige matige tot ernstige psoriasis of nagelpsoriasis, op basis van de wijziging in het Power Doppler-signaal ten opzichte van de baseline, op elk evaluatietijdstip, aan de hand van een half-kwantitatieve score (0 = afwezigheid of tot 2 vlekken, 1 = < 25% vascularisatie van de plaque/het nagelbed, 2 = > 25% en < 50% vascularisatie van de plaque/het nagelbed, 3 = > 50% vascularisatie van de plaque/het nagelbed).
- Het verkennen van het tijdsverloop van de respons op secukinumab op PDUS-dactylitis bij patiënten met gelijktijdige dactylitis, zal geëvalueerd worden op basis van de wijziging van de betrokken elementaire componenten ten opzichte van de baseline op elk evaluatietijdstip: synovitis (gebruikmakend van het OMERACT-EULAR scoresysteem), tenosynovitis van de buigpees (gebruikmakend van het OMERACT scoresysteem) en subcutane betrokkenheid (gebruikmakend van de vermindering in dikte en verdwijnen van het Power Doppler-signaal, indien dat aanwezig was).
- Het verkennen van het responspercentage bij secukinumab tussen week 4 en week 12, beoordeeld door klinische evaluatie, gebruikmakend van de dactylitistelling

volgens de Leeds Dactylitis Index (LDI), en door de PDUS van dactylitis.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriatische artritis is een door het auto-immuunstelsel gemedieerde chronische ontstekingsziekte in het spectrum van aandoeningen die men doorgaans spondylartritiden (SpA) noemt. Men heeft aangetoond dat echografie in grijstinten, in combinatie met een power-Doppler (PDUS) een gevoelige beeldvormingstechnologie vormt voor het beoordelen van betrokkenheid van gewrichten en bindweefsel bij PsA. Er is gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken echter beperkte focus op het gebruik ervan voor uitgebreide evaluatie van die structuren. Het nut van PDUS voor toezicht op pathologische bevindingen die wijzen op gewrichtsontsteking of enthesitis bij patiënten met matige tot ernstige PsA werd aangetoond voor patiënten die in open-label onderzoeken behandeld worden met antitumornecrosefactor alfa (anti-TNF α). Dit onderzoek werd ontworpen om gebruik te maken van de gevoeligheid van echografie die beschikbaar is in klinische omgevingen om het tijdsverloop van de respons op secukinumab (150 mg en 300 mg) bij gewrichtssynovitis en enthesitis te beschrijven bij patiënten met PsA die onvoldoende respons vertonen op niet-biologische ziekteverhogende antireumatische geneesmiddelen (DMARD). PDUS-wijzigingen in gewrichtssynovitis zal beoordeeld worden aan de hand van de algemene Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-European League Against Rheumatism (EULAR) synovitisscore (GLOESS) en wijzigingen in gewrichtsenthesitis zal beoordeeld worden aan de hand van de OMERACT-score voor enthesitis.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek werd ontworpen om gebruik te maken van de gevoeligheid van echografie die beschikbaar is in klinische omgevingen om het tijdsverloop van de respons op secukinumab (150 mg en 300 mg) bij gewrichtssynovitis en enthesitis te beschrijven bij patiënten met PsA die onvoldoende respons vertonen op niet-biologische ziekteverhogende antireumatische geneesmiddelen (DMARD). PDUS-wijzigingen in gewrichtssynovitis zal beoordeeld worden aan de hand van de algemene Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-European League Against Rheumatism (EULAR) synovitisscore (GLOESS) en wijzigingen in gewrichtsenthesitis zal beoordeeld worden aan de hand van de OMERACT-score voor enthesitis.

Onderzoekopzet

Dit is een 52 weken durend internationaal onderzoek in meerdere centra,

bestaande uit een 2 tot 4 weken durende screeningperiode, een 12 weken durende, placebogecontroleerde, dubbelblinde behandelingsperiode, een 12 weken durende open-label behandelingsperiode en een 6 maanden durende open-label uitbreidingsperiode.

Inschatting van belasting en risico

Het therapeutische effect van secukinumab was snel (binnen 3 weken) en de werkzaamheid in ontstekingsziekten betreft betekenisvolle verbeteringen in de klinische symptomen, fysieke functie, ziekte-activiteit, huid, en de patiënt gerapporteerde resultaten. Het veiligheidsprofiel van secukinumab is voornamelijk gebaseerd op de geaggregeerde gegevens over de veiligheid van 10 grote afgeronde Fase 2/3 psoriasis trials. De evaluatie van de veiligheidsgegevens uit afgerond PsA onderzoeken laten zien dat Secukinumab over het algemeen veilig is en goed verdragen wordt. De meest frequent gemelde bijwerkingen (AE) zijn infecties, in het bijzonder van de bovenste luchtwegen met secukinumab ten opzichte van placebo.

Het verwachte risicoprofiel van secukinumab versus het werkingsmechanisme zijn de verwachtingen vergelijkbaar of verbeterd ten opzichte van de goedgekeurde cytokine gerichte therapieën voor de behandeling van psoriasis, en andere inflammatoire ziekten.

Vanuit het oogpunt van de algehele risico-baten analyse, wordt het huidige proces gerechtvaardigd. De risico's voor de patiënten in deze studie zal worden geminimaliseerd door de naleving van de criteria en de studie procedures en nauwkeurige klinische controle.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Novartis Campus - Forum 1
Basel CH-4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Novartis Campus - Forum 1
Basel CH-4056
CH

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. De patiënten moeten in staat zijn om de onderzoeker te begrijpen en met hem/haar te communiceren, moeten voldoen aan de vereisten van het onderzoek, en dienen schriftelijke, ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming te geven voordat een onderzoeksgelateerde beoordeling wordt uitgevoerd.
2. Mannen of vrouwen van minstens 18 jaar.
3. Diagnose van PsA volgens de CASPAR-criteria met actieve PsA sinds minstens 6 maanden en een TJC ≥ 3 uit 78 en SJC ≥ 3 uit 76 bij de baseline.
4. Patiënten moeten een totale synovitis PDUS-score ≥ 2 en ontsteking in verband met het PD-signaal ≥ 2 hebben in minstens 2 (getroffen gewrichten, zoals via PDUS waargenomen) van de 48 gewrichten bij het screeningbezoek en het baselinebezoek (voorafgaand aan injectie).
5. Minstens 1 klinisch betrokken locatie met enthesitis bij het screening- en baselinebezoek (voorafgaand aan injectie), gedefinieerd als een SPARCC-index verschillend van 0.
6. Negatief voor reumatoïde factor en anticyclisch gecitrullineerd peptide (anti-CCP) bij de screening.
7. Patiënten met PsA die NSAID*s nemen, moeten voor minstens 2 weken voorafgaand aan registratie op een stabiele dosis staan en moeten tijdens de 24 weken durende onderzoeksperiode op een stabiele dosis blijven.
8. Patiënten met PsA die steroïden nemen, moeten minstens 3 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek de steroïden gekregen hebben en moeten op een stabiele dosis van ≤ 10 mg equivalent prednison staan gedurende minstens 4 weken voorafgaand aan het baselinebezoek en moeten tijdens de 24 weken durende onderzoeksperiode op een stabiele dosis blijven, tenzij er tolerantieproblemen zijn.
9. Patiënten met PsA die MTX of DMARD*s nemen, moeten deze minstens 3 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek gekregen hebben en moeten op een stabiele

dosis van ≤ 25 mg/week MTX of een stabiele standaarddosis van andere DMARD(*s) staan (naar oordeel van de onderzoeker) gedurende minstens 4 weken voorafgaand aan het baselinebezoek en moeten tijdens de 24 weken durende onderzoeksperiode op een stabiele dosis blijven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Röntgenfoto*s van de borst of MRI van de borst met bewijs van een lopend ontstekings- of maligne proces, verkregen binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening en geëvalueerd door een gekwalificeerde arts.
2. Eerdere blootstelling aan secukinumab of andere biologische geneesmiddelen die zich rechtstreeks richten op interleukine 17 (IL-17) of de IL-17-receptor.
3. Patiënten die krachtige opioïde analgetica innemen (bijv. methadon, hydromorfon, morfine).
4. Gebruik van een ander experimenteel geneesmiddel en/of apparaat binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie of binnen een periode van 5 maal de halfwaardetijd van het experimenteel geneesmiddel, welk daarvan ook het langst is.
5. Een wijziging in de dosis orale corticosteroïden in de laatste 4 weken voorafgaand aan het baselinebezoek of het gebruik van i.v., intramusculaire of intra-articulaire corticosteroïden tijdens de laatste 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek.
6. Patiënten die eerder behandeld werden met TNF α -remmers (experimenteel of goedgekeurd).
7. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel of bestanddelen ervan of voor geneesmiddelen van vergelijkbare klassen.
8. Eerdere behandeling met een celverminderende behandeling, inclusief maar niet beperkt tot anti-CD20 experimentele geneesmiddelen (bijv. CAMPATH, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD3, anti-CD19).
9. Gebruik van verboden psoriasisbehandelingen/medicatie met topicale corticosteroïden in de laatste 4 weken voorafgaand aan randomisatie (zie hoofdstuk 5.5.8).
10. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
11. Vrouwen die zwanger kunnen worden, wat wordt gedefinieerd als vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden tenzij ze doeltreffende anticonceptie gebruikten voor de hele duur van het onderzoek of langer, indien vereist volgens lokaal goedgekeurde voorschrift (bijv. 20 weken in de EU).
12. Actieve lopende inflammatoire ziekten die geen PsA zijn en die de evaluatie van het voordeel van de behandeling met secukinumab zouden kunnen beïnvloeden.
13. Onderliggende metabolische, hematologische, nier-, lever-, long-, neurologische, endocriene, hart-, infectieuze of gastro-intestinale aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een aanzienlijke bedreiging inhoudt voor het immuunsysteem van de patiënt en/of de patiënt op onaanvaardbare wijze in gevaar brengt bij deelname aan een immuunmodulerende behandeling.

14. Belangrijke medische problemen of ziekten, inclusief maar niet beperkt tot de volgende: niet-gecontroleerde hoge bloeddruk ($\geq 160/95$ mmHg), congestief hartfalen (status volgens de New York Heart Association klasse III of IV), niet-gecontroleerde diabetes (als per onderzoekers oordeel).
15. Voorgeschiedenis van klinisch significante leverziekte of leverletsel, zoals geïndiceerd door afwijkende leverfunctietests (LFT) zoals aspartaataminotransferase (AST), alanineaminotransferase (ALT), alkalinefosfatase of serumbilirubine.
16. Voorgeschiedenis van niertrauma, glomerulonefritis patiënten met maar 1 nier of een creatininespiegel in het serum die 1,5 mg/dl overschrijdt (132,6 $\mu\text{mol/l}$).
17. Totaal aantal witte bloedcellen bij de screening van $< 3.000/\mu\text{l}$, aantal bloedplaatjes van $< 100.000/\mu\text{l}$, aantal neutrofielen van $< 1.500/\mu\text{l}$ of hemoglobinegehalte van $< 8,5$ g/dl (85 g/l).
18. Actieve systemische infectie gedurende de laatste 2 weken voorafgaand aan randomisatie (uitzondering: normale verkoudheid).
19. Voorgeschiedenis van lopende, chronische of terugkerende infectieziekte of bewijs van tuberculose-infectie, zoals gedefinieerd door ofwel een positieve huidtest op gezuiverd eiwitderivaat (PPD) (de omvang van de induratie wordt na 48-72 uur gemeten en een positief resultaat wordt gedefinieerd als een induratie van ≥ 5 mm of volgens plaatselijke praktijk/richtlijn) of een positieve QuantiFERON TB-Gold-test. Patiënten met een positieve test kunnen aan het onderzoek deelnemen als bij verdere evaluatie (volgens plaatselijke praktijk/richtlijn) afdoende wordt vastgesteld dat de patiënt geen actieve tuberculose heeft. Als aanwezigheid van latente tuberculose wordt vastgesteld, dan moet de behandeling gestart zijn volgens de plaatselijke richtlijnen van het land.
20. Gekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus, hepatitis B of hepatitis C bij de screening of randomisatie.
21. Voorgeschiedenis van lymfoproliferatieve ziekte of een bekende maligniteit of voorgeschiedenis van maligniteit van een orgaanstelsel binnen de afgelopen 5 jaar (met uitzondering van basaalcelcarcinoom of actinische keratosen die behandeld zijn zonder bewijs van terugkeer in de afgelopen 3 maanden, cervixcarcinoom in situ of non-invasieve maligne colonpoliepen die werden verwijderd).
22. Huidige ernstige progressieve of niet-gecontroleerde ziekte die naar het oordeel van de klinisch onderzoeker de patiënt ongeschikt maakt voor het onderzoek.
23. Onvermogen of onwil om herhaalde venapunctie te ondergaan (bijv. vanwege matige verdraagbaarheid of gebrek aan toegang tot aderen).
24. Gelijk welke medische of psychiatrische aandoening waardoor de deelnemer naar het oordeel van de onderzoeker niet in staat zou zijn om zich aan het protocol te houden of het onderzoek overeenkomstig het protocol te voltooien.
25. Donatie of verlies van 400 ml of meer bloed binnen 8 weken voorafgaand aan de randomisatie.
26. Voorgeschiedenis of bewijs van lopend alcohol- of drugsmisbruik binnen de laatste 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.

27. Geplande toediening van levende vaccins tijdens de onderzoeksperiode of in de 6 weken voorafgaand aan randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-10-2017
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
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	EUCTR2015-002394-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02662985
CCMO	NL58012.029.16