

Korte termijn veiligheid, werkzaamheid en werkingsmechanisme van apremilast bij licht tot matig cutaan pemfigoïd: fase IIa open label onderzoek met één arm.

Gepubliceerd: 09-04-2019 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

Hoofddoel: Evaluatie van het bereiken van gedeeltelijke remissie door apremilast gecombineerd met doxycycline in week zestien ($t = 16$). Secundaire doelstellingen: • Volledige remissie in week 16; • Disease control in week zes ($t = 6$); • Verdraagzaamheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49116

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAMP studie

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

parapemfigus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: apremilast, Onderzoekergeïnitieerd onderzoek, PDE4, pemfigoïd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gedeeltelijke remissie zal in week zestien ($t = 16$) worden geanalyseerd.

Gedeeltelijke remissie wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van voorbijgaande nieuwe laesies die binnen een week genezen OF $\geq 30\%$ afname van de VAS score..

In week zes ($t = 6$) worden patiënten die geen disease vertonen op apremilast in combinatie met doxycycline ge-excludeerd van de pilotstudie. Disease control wordt gedefinieerd als 'de tijd dat nieuwe laesies ophouden te bestaan en vastgestelde laesies beginnen te genezen OF jeuk begint te verminderen (minimale daling van VAS met 1 punt)'.

Secundaire uitkomstmaten

- Bereiken van volledige remissie in week 16. Volledige remissie wordt gedefinieerd als de afwezigheid van nieuwe of vastgestelde laesies of pruritus.
- Percentage van patiënt met disease control op $t = 16$.
- Percentage patiënten met disease control op $t = 6$.
- Gemiddelde afname van het aantal eosinofielen in het perifere bloed.
- Gemiddelde afname van BP180 Nc16a-titers door ELISA.
- Verandering in genexpressie door RNA-sequencing gemeten op $t = 0$ en $t = 16$.

De volgende uitkomsten zullen worden gebruikt voor het meten van de klinische werkzaamheid:

- gemiddelde reductie in Visual Analogue Scale (VAS)

- gemiddelde afname in Dermatology Quality of Life index (DLQI), autoimmune blistering disease quality of life (AIBDQOL) en treatment autoimmune bullous diseases quality of life (TABQOL);
- gemiddelde afname van de Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pemfigoïd is de meest voorkomende chronische auto-immuunziekte van de huid en slijmvliezen. Het wordt gekenmerkt door subepidermale blaarvorming veroorzaakt door auto-antilichamen gericht tegen hemidesmosomale eiwitten BP180 en BP230 gelokaliseerd in de basale membraanzone.

Pemfigoïd wordt vaak behandeld met systemische corticosteroïden. Bij afwezigheid van behandeling heeft deze aandoening de neiging te recidiveren. Systemische corticosteroïden zijn echter geassocieerd met ernstige bijwerkingen, morbiditeit en mortaliteit. Daarom is er behoefte aan veiligere behandelingsopties. In dit pilotonderzoek zal het therapeutisch effect van apremilast gecombineerd met doxycycline bij mild tot matig cutaan pemfigoïd worden beoordeeld. Onze hypothese is een afname van immuuncomplex-geïnduceerde activatie van neutrofielen veroorzaakt door PDE4-remming, waardoor het een potentieel doelwit is voor de behandeling van pemfigoïd. Dit is gebaseerd op het gegeven dat PDE4 het belangrijkste enzym is dat de afbraak van cAMP in neutrofielen veroorzaakt en PDE4-remmers zeer effectief zijn om neutrofielenfuncties te bedwingen. Een muizenstudie toonde een vermindering van blaarvorming door PDE4-remmers aan bij door antilichaamoverdracht geïnduceerde epidermolysis bullosa acquisita en ook gehinderde ziekteprogressie bij immunisatie-geïnduceerde epidermolysis bullosa acquisita.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Evaluatie van het bereiken van gedeeltelijke remissie door apremilast gecombineerd met doxycycline in week zestien ($t = 16$).

Secundaire doelstellingen:

- Volledige remissie in week 16;
- Disease control in week zes ($t = 6$);
- Verdraagzaamheid van het geneesmiddel;
- Klinische werkzaamheid;
- Gemiddelde afname van BP180 Nc16a-titers met ELISA;

- Verandering in genexpressie door RNA-sequencing gemeten op $t = 0$ en $t = 16$.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label onderzoek met één arm bij 10 patiënten met pemfigoïd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct: apremilast (Otezla) Niet-experimenteel product: doxycycline
Geïnccludeerde patiënten zullen gedurende 6 weken worden behandeld met doxycycline en gedurende 16 weken met apremilast.

Inschatting van belasting en risico

Geschikte patiënten worden gerekruteerd tijdens polibezoeken. Er zijn in totaal 7 bezoeken gedurende de studie. De patiënten ondergaan een screening die deel uitmaakt van de inclusiefase. Alle patiënten worden gescreend op hepatitis B en C, HIV en tuberculose (TBC) door middel van een bloedtest. Bovendien zal een röntgenfoto worden uitgevoerd voor TBC-screening voordat de therapie wordt gestart. Vruchtbare vrouwelijke deelnemers zullen een serumzwangerschapstest ondergaan. Bij screening zal de medische voorgeschiedenis worden doorgenomen en een lichamelijk onderzoek worden verricht door een arts, inclusief het meten van vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur). Dit wordt bij elk bezoek gedaan samen met het afnemen van een VAS score, BPDAI-score en het controleren op bijwerkingen. Bovendien zal fotodocumentatie plaatsvinden bij elk bezoek. Laboratoriumtests zullen worden uitgevoerd bij baseline, week 6 en week 16, en indien nodig op indicatie tijdens andere bezoeken. Bij baseline en week 16 zullen twee perilesionale ponsbiopsieën worden gemaakt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

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)

volwassen (≥ 18 jaar) mannelijke of vrouwelijke patiënten met recent gediagnosticeerde mild tot matig lokaal of gegeneraliseerd cutaan pemfigoïd, of patiënten die in volledige remissie waren zonder behandeling met een milde tot matige opflakking van de ziekte.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder anticonceptie; vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden of die borstvoeding geven; patiënten die systemische immunosuppressieve medicatie gebruiken welke niet gestopt kunnen worden voor Visite 2; elke aandoening die de patiënt ongeschikt zou maken voor behandeling, of steroïde gebruik vereist. Patiënten met een PHQ-9 score ≥ 10 . Contra-indicatie of allergie voor PDE4 remmers.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-07-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxycycline
Generieke naam:	Doxycycline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Otezla
Generieke naam:	Apremilast
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2018-002564-10-NL
CCMO	NL66819.042.18