

Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met brodalumab te evalueren in vergelijking met placebo (blind) en ustekinumab ('open label') bij adolescente proefpersonen (12-17 jaar oud) met matige tot ernstige plaque psoriasis

Gepubliceerd: 22-09-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De werkzaamheid van subcutane toediening van brodalumab bepalen in vergelijking met placebo bij de behandeling van adolescenten met matige tot ernstige plaque psoriasis.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52843

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMBRACE 1

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

plaque psoriasis, psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leo Pharma

Overige ondersteuning: Leo Pharma A/S

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescenten, brodalumab, plaque psoriasis, ustekinumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Ten minste 75% verbetering in Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-score vanaf baseline (PASI 75-respons), beoordeeld in week 12.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

- Een statische Physician's Global Assessment (sPGA)-score van 0 of 1, beoordeeld in week 12.
- Een sPGA-score van 0, beoordeeld in week 12.
- Een PASI 90-respons, beoordeeld in week 12.
- Een PASI 100-respons, beoordeeld in week 12.
- Een Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)-totaalscore van 0 of 1, beoordeeld in week 12.

Secundair eindpunt:

- Een Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI)-totaalscore van 0 of 1, beoordeeld in week 12.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriasis is een inflammatoire huidziekte die wereldwijd bij ongeveer 2% van de bevolking voorkomt en waar 0,7 tot 1,2% van de kinderen jonger dan 18 jaar last van heeft.

Het is aangetoond dat de prevalentie van psoriasis bij kinderen lineair correleert met de leeftijd. De prevalentie is laag in het leeftijdsbereik van 0 tot 6 jaar, en neemt toe tijdens de adolescentie. Ongeveer 30 tot 40% van de volwassenen met psoriasis meldt tekenen en symptomen voor de leeftijd van 16 jaar.

Psoriasis is een chronische polygene erfelijke ziekte van ongecontroleerde huidontsteking die zich bij de meerderheid van de patiënten manifesteert als plaque psoriasis, klinisch gezien als scherp afgebakend, verhoogd, schilferig, erythemateuze plaques die zich voornamelijk op de hoofdhuid, extensorische zijden van ellebogen en knieën, en het sacrale gebied bevinden. De huidlaesies kunnen pijnlijk en pruritisch zijn en kunnen een aanzienlijk emotioneel en fysiek ongemak veroorzaken. In het algemeen is psoriasis bij kinderen op dezelfde manier aanwezig als bij volwassenen, meestal met plaque-achtige laesies die zich op de hoofdhuid, de ellebogen en de knieën bevinden.

Neerslaande factoren zijn echter belangrijker bij pediatrische psoriasis dan bij psoriasis bij volwassenen. Bijvoorbeeld, het verschijnen van psoriatische letsels kunnen voorkomen in niet-betrokken huid op plaatsen van trauma (Koebner-fenomeen), en psychologische factoren zoals stress zijn ook gemeld om pediatrische psoriasis te initiëren. Naast de huidmanifestaties wordt pediatrische psoriasis geassocieerd met meerdere comorbiditeiten. Verhoogde percentages van hyperlipidemie, obesitas, hypertensie, diabetes mellitus, metabool syndroom, polycystisch eierstoksyndroom, de ziekte van Crohn, en reumatische artritis worden gevonden bij adolescenten met psoriasis. Onlangs is een niet-alcoholische vette leverziekte screening bij kinderen met psoriasis en overmatige adipositas voorgesteld, waarbij het feit van deze comorbiditeit en het belang van de vroege diagnose wordt erkend, wanneer een systemische behandeling wordt geïndiceerd. Gezamenlijke betrokkenheid bij psoriatische artritis komt minder vaak voor bij jongere psoriapatiënten, maar komt wel voor bij 5-10%. Bij het behandelen van de pediatrische psoriasis een aanzienlijk groter risico op angst en depressie in vergelijking met de controles moet worden overwogen.

De behandelingsmogelijkheden zijn vergelijkbaar met die van volwassenen, maar veel therapeutische middelen zijn niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en richtlijnen ontbreken over het algemeen voor deze populatie. Actuele therapie bij kinderen is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling voor huidgerelateerde ziekten, en de meeste kinderen kan effectief worden beheerd met actuele middelen (bijvoorbeeld emolliënten, corticosteroïden, calcipotriol en koolteer). Ongeveer 8% van de adolescenten heeft een fototherapie of systemische psoriasistherapie nodig, die meestal is voorbehouden aan patiënten met een ernstige ziekte.

Doel van het onderzoek

De werkzaamheid van subcutane toediening van brodalumab bepalen in vergelijking met placebo bij de behandeling van adolescenten met matige tot ernstige plaque psoriasis.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is opgezet als een multicentrisch, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (dubbelblind tot week 12) en comparatorgecontroleerd ('open label' ustekinumab) klinisch fase 3-onderzoek waarin adolescenten met matige tot ernstige plaque psoriasis worden behandeld met brodalumab, ustekinumab, placebo gevolgd door brodalumab, of placebo gevolgd door ustekinumab.

De brodalumab-arm en de 2 placebo-armen zijn dubbelblind tot week 12 en de ustekinumab-arm is 'open label' gedurende het hele onderzoek. Het onderzoek is na week 12 niet meer geblindeerd, maar de werkzaamheidsbeoordelingen worden uitgevoerd door een aangewezen beoordelaar die geblindeerd is voor de behandelingstoewijzing aan alle armen gedurende het hele onderzoek.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van 2 tot 4 weken (week 4/ 2 tot week 0), een inductieperiode van 12 weken (week 0 tot week 12), een onderhoudsperiode van 40 weken (week 12 tot week 52) en een veiligheidsfollow-upperiode van 8 weken (week 52 tot week 60).

Inductieperiode van week 0 tot week 12

Proefpersonen die in week 0 zijn gerandomiseerd naar brodalumab of naar een van de 2 placebo-armen krijgen injecties in week 0, 1, 2, 4, 6, 8 en 10. De dosis wordt bepaald door het lichaamsgewicht van de proefpersoon in week 0 (dag 1):

- Proefpersonen die 30 tot <70 kg wegen, krijgen 140 mg brodalumab (in een spuit van 1,0 ml) of 1,0 ml placebo voor brodalumab.
- Proefpersonen die ≥ 70 kg wegen, krijgen 210 mg brodalumab (in een spuit van 1,5 ml) of 1,5 ml placebo voor brodalumab.

Proefpersonen die in week 0 zijn gerandomiseerd naar ustekinumab krijgen injecties in week 0 en 4. De dosis ustekinumab wordt bepaald door het lichaamsgewicht van de proefpersoon bij elk doseringsbezoek:

- Proefpersonen die 30 tot <60 kg wegen, krijgen 0,75 mg ustekinumab per kg lichaamsgewicht.

- Proefpersonen met een gewicht van ≥ 60 en ≤ 100 kg krijgen 45 mg ustekinumab.
- Proefpersonen met een gewicht >100 kg krijgen 90 mg ustekinumab.

Vaccinatie

Proefpersonen die in week 0 zijn gerandomiseerd naar brodalumab of een van de 2 placebo-armen krijgen 1 dosis van 0,5 ml niet-levend T-celafhankelijk tetanustoxoïd (TT)-bevattend vaccin in week 8. De vaccinrespons wordt geëvalueerd in week 12 en vaccingerelateerde veiligheidsbeoordelingen worden gedurende het hele onderzoek geëvalueerd. Proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar alleen ustekinumab krijgen de vaccinatie niet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Brodalumab • Brodalumab is een recombinant volledig humaan monoklonaal immunoglobuline G (IgG) 2-antilichaam dat met hoge affiniteit aan de humane interleukine-17-receptor A (IL-17RA) bindt en de interactie met IL-17A, IL-17E en IL-17F blokkeert. • Werkzame stof en concentratie: brodalumab, 140 mg/ml. • Doseringsvorm: oplossing voor injectie. • Wijze van toediening: subcutane toediening. **Placebo** • De oplossingen van placebo voor brodalumab zijn vergelijkbaar met de actieve brodalumab-oplossingen, behalve dat ze geen werkzame stof bevatten. **Ustekinumab** • Ustekinumab is een humaan IgG1 monoklonaal antilichaam tegen de p40-subeenheid van de IL-12- en IL-23-cytokinen. • Werkzame stof en concentratie: ustekinumab, 90 mg/ml. • Doseringsvorm: oplossing voor injectie. • Wijze van toediening: subcutane toediening. **Tdap; vaccin inclusief pertussis** • Een gecombineerd TT-, difterietoxoïd- en acellulair pertussisvaccin (geadsorbeerd, gereduceerd antigeengehalte). Elke dosis van 0,5 ml is zodanig geformuleerd dat deze TT ≥ 20 IE, difterietoxoïd ≥ 2 IE, pertussistoxoïd 20 μ g bevat. • Doseringsvorm: suspensie voor injectie. • Wijze van toediening: intramusculaire toediening. **Td; vaccin niet inclusief pertussis** • Een gecombineerd TT- en difterietoxoïdvaccin (geadsorbeerd, gereduceerd antigeengehalte). Elke dosis van 0,5 ml is zodanig geformuleerd dat deze TT ≥ 20 IE en difterietoxoïd ≥ 2 IE bevat. • Doseringsvorm: suspensie voor injectie. • Wijze van toediening: intramusculaire toediening.

Inschatting van belasting en risico

Er is een on vervulde medische behoefte aan zeer effectieve nieuwe therapieën voor gebruik bij adolescenten met matige tot ernstige psoriasis, aangezien de momenteel goedgekeurde immunosuppressieve medicijnen ofwel langdurige toxiciteit hebben, ofwel een minder effectief profiel.

Brodalumab is momenteel goedgekeurd voor volwassenen in de EU, Japan, Taiwan, Thailand, Canada en de VS. Uitgebreide werkzaamheid, veiligheid en PK-gegevens met betrekking tot de toediening van brodalumab bij volwassenen met matige tot ernstige psoriasis zijn beschikbaar. Deze gegevens bieden voldoende ondersteuning om deze klinische fase 3 studie te starten bij adolescenten met matige tot ernstige psoriasis met een lichaamsgewicht van 30 kg of meer op de basislijn. Voor deze studie mogen adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg niet deelnemen. Op basis van de gewichtsreferenties voor jongens en meisjes tussen 12 en 17 jaar in Europa kan worden verwacht dat 95%

van de proefpersonen een gewicht tussen 30 en 95 kg hebben.

In het klinische fase 3-programma voor brodalumab bij volwassenen waren de enige bijwerkingen (AE's) die dosisafhankelijkheid vertoonden, infecties en neutropenie. Deze kunnen met een verhoogde frequentie voorkomen bij proefpersonen die een hogere dosis brodalumab krijgen. Een PK-modellering en -simulatie op basis van een populatie PK-model voor brodalumab bij volwassenen, in combinatie met de resultaten van de fase 3-studies bij volwassenen (zie Panel 6 van het protocol), is gebruikt om de keuze van de optimale brodalumab-doses bij adolescenten te ondersteunen. Voor adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 70 kg is een lagere dosering brodalumab gekozen om het voldoende veilige en optimale werkzaamheidsprofiel in deze pediatrische populatie te garanderen (zie paragraaf 5.3.2 van het protocol).

De actieve vergelijker (d.w.z. ustekinumab) maakt deel uit van de standaardbehandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar die onvoldoende worden gecontroleerd door, of intolerant zijn voor, andere systemische therapieën of fototherapieën in Europa. Alle proefpersonen die aan het onderzoek deelnemen, zullen een effectieve biologische therapie (brodalumab of ustekinumab) krijgen tijdens de onderhoudsperiode en er wordt verwacht dat velen een significante vermindering van de psoriasissymptomen zullen ervaren. De frequente klinische monitoring en de contacten met het personeel van de onderzoekslocatie zullen de kwaliteit van de psoriasiszorg van de proefpersonen en het begrip van de ziekte verhogen. De proefpersonen zullen ook vertrouwd raken met zelfinjecties. Deze zal een veilige en effectieve toediening aan huis van alle andere biologische therapieën in de toekomst mogelijk maken.

Het risico voor de proefpersonen in deze studie zal tot een minimum worden beperkt door te voldoen aan alle criteria om in aanmerking te komen en door een nauwgezette klinische monitoring. De maatregelen in deze proef zijn als volgt:
Uitsluiting van proefpersonen met onbehandelde systemische infecties of een laag volledig bloedbeeld

Uitsluiting van personen met een voorgeschiedenis van actieve of onvoldoende behandelde latente tuberculose

De veiligheid van de proefpersonen gedurende de hele behandelingsfase nauwlettend in de gaten houden.

Veiligheidsbewaking van de proefpersonen na afloop van de behandelingsfase. Verwacht wordt dat veel van de in aanmerking komende proefpersonen in de afgelopen 5 jaar met Tdap geïmmuniseerd zijn en dus niet met een Tdap booster geïmmuniseerd mogen worden tijdens de studie. Deze proefpersonen kunnen echter wel veilig een Td booster-dosis krijgen tijdens de studie. De veiligheid van de toediening van Tdap en Td/TD op verschillende tijdstippen is bestudeerd bij 7156 kinderen en adolescenten. De studie meldt dat Tdap veilig kan worden toegediend met tussenpozen tot 18 maanden na een eerder Td/TD-vaccin. Bij de proefpersonen met het meest recente eerdere Td/TD-vaccin is het erytheem van de injectieplaats licht toegenomen en is de zwelling aanzienlijk toegenomen, maar er zijn geen Arthus-achtige reacties of ernstige AE's gerapporteerd. De veiligheid van Tdap-vaccinatie minder dan 2 jaar na de voorafgaande tetanusvaccinatie is ook geëvalueerd onder gezondheidszorgpersoneel en zwangere

vrouwen. In geen van de studies werd een toename van matig tot ernstig aan het vaccin gerelateerde AE's in gevaccineerde personen gevonden minder dan 2 jaar na het vorig Td vaccin vergeleken met de gevaccineerde 2 jaar of meer na het vorige Td vaccin. De bovengenoemde studies leveren het bewijs dat het veilig is om adolescenten met een geschiedenis van eerdere TT-bevattend vaccin, toegediend niet later dan 18 maanden voor de eerste dosis proefbehandeling. Tdap booster kan worden toegediend met tussenpozen van 5 jaar sinds de eerste Tdap booster en is goed verdraagzaam en immunogeen bij adolescenten. De vaccinatiegeschiedenis van elke proefpersoon zal zorgvuldig worden geëvalueerd door de onderzoeker, en het juiste TT-bevattend vaccin zal worden toegediend tijdens de proef.

Er zullen geen levende vaccins worden toegestaan tijdens de studie, en de proefpersonen moeten op de hoogte zijn van hun vaccinaties volgens het pediatrische vaccinatieprogramma van hun land van verblijf.

Al met al worden de risico's die verbonden zijn aan deelname aan deze klinische studie als laag beschouwd, en het voordeel van een mogelijk verbeterde toekomstige behandelingsoptie voor adolescenten met een lichaamsgewicht van 30 kg of meer, lijdend aan psoriasis te nietgedaan.

Er is een mogelijkheid voor een positief behandelingseffect voor de proefpersonen die deelnemen aan deze klinische studie op basis van de huidige beschikbare klinische gegevens.

Contactpersonen

Publiek

Leo Pharma

Industriparken 55
Ballerup 2750
DK

Wetenschappelijk

Leo Pharma

Industriparken 55
Ballerup 2750
DK

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Proefpersoon is gediagnosticeerd met chronische plaque psoriasis ten minste 6 maanden vóór randomisatie zoals bepaald door de onderzoeker.
- Proefpersoon heeft een diagnose van matige tot ernstige plaque psoriasis, zoals gedefinieerd door PASI ≥ 12 , sPGA ≥ 3 en lichaamsoppervlak $\geq 10\%$ bij screening en bij baseline.
- Proefpersoon bij wie topische therapie niet toereikend is en die in aanmerking komt voor systemische therapie.
- De proefpersoon heeft positieve varicella zoster antilichamen bij de screening
- De proefpersoon heeft geen aanwijzingen voor actieve of latente tuberculose volgens de lokale standaard voor zorg voor patiënten die een biologische behandeling moeten krijgen.
- Vrouwelijke proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en bij de baseline.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De proefpersoon is gediagnosticeerd met erythrodermische psoriasis, pustulaire psoriasis, gespikkelde psoriasis, door medicatie veroorzaakte psoriasis of andere huidaandoeningen (bijvoorbeeld eczeem).
- De proefpersoon is gevaccineerd met een TT-bevattend vaccin ≤ 18 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP).
- De proefpersoon heeft het Guillain-Barré-syndroom, encefalopathie, Arthus-achtige overgevoeligheid of ernstige allergische reacties in verband met een eerder Tdap- of Td-vaccin ontwikkeld of doorgemaakt.
- Proefpersoon met chronische of terugkerende infecties, of actieve infectie, systemisch behandeld binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis IMP.
- De proefpersoon heeft een bekende voorgeschiedenis van de ziekte van Crohn.
- De proefpersoon heeft een actieve maligniteit of een voorgeschiedenis van een

willekeurige maligniteit binnen 5 jaar behalve voor behandeld en als genezen cutaan plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom, in situ baarmoederhalskanker, of in situ borst ductaal carcinoom.

- De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag en heeft een zelfmoordgedachte met enige intentie om te handelen of een specifiek plan en intentie.
- De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van depressieve stoornis met ernstige episoden in de afgelopen 2 jaar.
- De proefpersoon heeft minder dan 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis IMP anti-IL-12/23p40 gekregen of had eerder geen respons op anti-IL-12/23p40-therapie.
- De proefpersoon heeft eerder anti-IL-17-therapie gekregen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	diTeBooster vaccin
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	diTekiBooster vaccin
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Kyntheum
Generieke naam:	brodalumab 140 mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kyntheum
Generieke naam:	brodalumab 210 mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stelara
Generieke naam:	ustekinumab 45 mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-09-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-06-2022
Soort:	Amendement
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	EUCTR2019-001868-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04305327
CCMO	NL73012.056.20