

Een explorerende, single-center, dubbelblinde, met gezonde vrijwilligers gecontroleerde studie om psoriasispatiënten te karakteriseren en nieuwe biomarkers te onderzoeken voor de behandelrespons van psoriasis met een multimodale benadering van patiëntenprofilering

Gepubliceerd: 13-06-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het onderzoek is verdeeld in twee delen: Deel A is een gezonde, door vrijwilligers gecontroleerde observationele studie om het verloop van de ziekte in de loop van de tijd te bepalen om:- Ziektegerelateerde biomarkers bij psoriasis in vergelijking...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswaferlaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52891

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een exploratief psoriasis biomarker onderzoek

Aandoening

- Huid- en onderhuidswaferlaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Psoriasis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Janssen Biologics B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Guselkumab, Psoriasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deze studie zal de verandering in de loop van de tijd volgen in:

- Serumconcentratieguselkumab en anti-guselkumab antibodies.
- Op bloed gebaseerde biomarkers (volbloed-, serum en plasmamonsters)
 - o Biomarkers omvatten, maar zijn niet beperkt tot, cellulaire doelen (bijv. T-cellen, TH17-cellen, $\gamma\delta$ T-cellen) uit vol bloed, uitgebreide metabolomische en proteomische analyse van serum en / of plasma met betrekking tot cytokines (bijv. IL-22, IL21, TNF α), chemokines (bijv. CCL20, CCL17, CXCL8), amines (bijv. Amino-zuren, neurotransmitters) en inflammatoire signalerende lipiden (bijv. Prostaglandines, leukotriënen, isoprostanes).
- Biomarkers op basis van blaarvloeistoffen
 - o Biomarkers omvatten, maar zijn niet beperkt tot, cellulaire doelen (bijv. T-cellen, TH17-cellen, $\gamma\delta$ T-cellen) en proteomische analyse van cytokines (bijv. IL-22, IL21, TNF α), chemokines (bijv. CCL20, CCL17, CXCL8) .
- Huidbiopten voor:
 - o mRNA-extractie voor RNA-sequencing van de volgende generatie

o Histologie door kleuring met hematoxyline en eosine, maar kan ook aanvullende immunohistochemische kleuring omvatten, gericht op b.v. proliferatie, complementactivatie en aanwezigheid van cellulair immuuninfiltraat.

- Microbioom (huid, fecaliën)
- Laservlekcontrastbeeldvorming (LSCI) *
- Thermografie *
- Klinische beoordeling (PASI, PGA, BSA) *
- Colorimetrie *
- Optische coherentietomografie (OCT) *
- Multispectrale beeldvorming *
- Totale lichaamsfotografie (digitale PASI) *
- Patiënt gerapporteerde resultaten (pruritus, slapeloosheid, KvL, activiteit met een smartwatch, plaque-monitoring thuis) *
- Huidoppervlak markers *
- Huidbarrièrefunctie (TEWL) *
- Lipidomics van stratum corneum door LC-MS *
- Flow-mediated huidfluorescentie (FMSF) *

Eindpunten gemarkeerd met '*' geven niet-invasieve beoordelingen aan.

Opmerking: indien mogelijk, zullen doelgebieden voor invasieve metingen ook niet-invasief worden onderzocht in de tijd. Dit zal verkenning van de correlatie tussen moleculaire / cellulaire en functionele metingen en evaluatie van wondgenezing mogelijk maken.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriasis is een veelvoorkomende huidaandoening die tot naar schatting 3% van de wereldbevolking aantast. De meest voorkomende vorm van psoriasis, psoriasis vulgaris of plaque psoriasis, wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van scherp begrensde erythemateuze plaques bedekt met witte schubben. Deze laesies kunnen overal op het lichaam voorkomen, maar worden meestal gezien op het extensoroppervlak van de gewrichten, schaamstreek en op de hoofdhuid. Patiënten kunnen overmatige jeuk, pijn en soms bloeding van de laesies ervaren. Bovendien kan het visuele uiterlijk van psoriatische laesies de psychologische toestand en kwaliteit van leven van de patiënt ernstig beïnvloeden (Boehncke en Schön, 2015).

Een overvloed aan verschillende factoren draagt **bij aan de pathogenese van psoriasis. Er wordt echter gedacht dat afwijkende ontstekingsreacties in de huid de onderliggende oorzaak zijn. Overmatige infiltratie van immuuncellen in de huid en hun interacties met huidcellen in de gastheer resulteert in de hyperproliferatie van keratinocyten en daaropvolgende verdikking van de epidermis. Steeds meer immunosuppressieve biologische geneesmiddelen die zich richten op specifieke componenten van het immuunsysteem, zoals tumornecrosefactor-alfa (TNF α), interleukine (IL-) 17 en IL-23, hebben uitstekende werkzaamheid getoond bij de behandeling van psoriasis (Dainichi et al., 2018).

Plaque psoriasis kan een ideale modelziekte zijn om potentiële therapeutische effecten van immunosuppressiva te onderzoeken, gezien de gemakkelijke toegankelijkheid van inflammatoire laesies en de bereidheid van patiënten om deel te nemen aan klinische onderzoeken. In deze studie wordt de toepasbaarheid van een systems dermatology benadering onderzocht om de werkzaamheid van psoriasisbehandelingen in een vroeg klinisch stadium beter te kunnen beoordelen. Tot op dit moment is de klinische manifestatie en regressie van psoriasis nog niet voldoende gekarakteriseerd met een multimodaal en state-of-the-art methode. De ontwikkelde 'DermaToolbox' maakt de bepaling en daaropvolgende integratie van verschillende ziektegerelateerde biomarkers mogelijk, inclusief klinische, biofysische, moleculaire, cellulaire en beeldvormingsmarkers en door patiënten gerapporteerde resultaten.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek is verdeeld in twee delen:

Deel A is een gezonde, door vrijwilligers gecontroleerde observationele studie om het verloop van de ziekte in de loop van de tijd te bepalen om:

- Ziektegerelateerde biomarkers bij psoriasis in vergelijking met gezonde vrijwilligers te evalueren;
- De variabiliteit van de geselecteerde biomarkers tussen proefpersonen, en binnen proefpersonen in de tijd, te evalueren

Deel B is een interventioneel en placebo-gecontroleerd onderzoek bij psoriasispatiënten om:

- De biomarkers voor gebruik bij ziektemonitoring na farmacologische interventie te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele en interventionele studie bij maximaal 40 patiënten met chronische plaque psoriasis en 10 gezonde vrijwilligers (alleen observatie). Alle vrijwilligers bezoeken CHDR voor een screening en verschillende korte bezoeken.

Voorafgaand aan de behandeling en na de screening wordt een eerste observatieperiode van twee weken gepland om het natuurlijke beloop van de ziekte in vergelijking met een groep van 10 gezonde vrijwilligers vast te leggen. Hierna gaan alleen psoriasispatiënten door met het interventionele deel van de studie. Patiënten worden in een 3:1 ratio gerandomiseerd voor guselkumab of placebo behandeling gedurende 16 weken. Tijdens deze periode van 16 weken worden dezelfde beoordelingen uitgevoerd met regelmatige intervallen om de voorgestelde toepassing van biomarkers over een langere periode te beoordelen. Patiënten worden teruggeroepen voor een follow-upbezoek 8 weken na het einde van de behandelingsperiode om mogelijke herhaling van psoriasis-symptomen te beoordelen.

Studiebeoordelingen omvatten klinische, door de patiënt gerapporteerde, biofysische, moleculaire, cellulaire en beeldvormende uitkomsten, waarvan sommige 4 mm huidbiopten of huidblaar-inductie vereisen. Voor psoriasispatiënten worden zowel letselvrije als niet-lesibele huidbiopten verzameld. Blaren worden geïnduceerd op peri-laesies en letselvrije huid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Guselkumab (Tremfya, Janssen-Cilag) is een anti-interleukine 23 monoklonaal antilichaam geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij patiënten die kandidaat zijn voor systematische behandeling. Guselkumab is eind 2017 goedgekeurd voor gebruik door het Europees Geneesmiddelenbureau na een hoge werkzaamheid en veiligheid. Patiënten ontvangen of het standaard therapeutische doseringsregime van 100 mg guselkumab of placebo subcutaan toegediend op dag 0, 28 en 84.

Inschatting van belasting en risico

Guselkumab is door het European Medicine Agency goedgekeurd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij patiënten die van toepassing zijn

voor systematische behandeling. Het Europese productbeoordelingsrapport vermeldt dat guselkumab een opmerkelijke werkzaamheid op korte en langere termijn vertoont, met een gunstige verdraagbaarheid en veiligheidsprofiel bij meer dan 1500 patiënten tijdens fase II en fase III klinische onderzoeken. Tijdens deze onderzoeken kreeg de meerderheid van de met guselkumab behandelde patiënten een PASI 90 of IGA 0/1 op week 16 (respectievelijk > 70,0%, > 84,1%), waarmee het een betere werkzaamheid dan adalimumab vertoonde. Aan de andere kant zijn patiënten behandeld met guselkumab meer vatbaar voor infecties in vergelijking met placebo (nasofaryngitis, 19,6%, bovenste luchtweginfecties, 10,2%, orale herpes, 1,6% en tinea pedis, 1,1%). De incidentie was echter vergelijkbaar in vergelijking met de met adalimumab behandelde controlegroep. Over het algemeen wordt behandeling van plaque psoriasis met guselkumab als werkzaam en veilig beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

Gezonde vrijwilligers

In aanmerking komende gezonde vrijwilligers moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria bij screening:

1. Mannelijke of niet-zwangere vrouwelijke proefpersonen, 18 tot 75 jaar (inclusief); tijdens de COVID-19-pandemie is dit ingesteld op 18 tot 69 jaar (inclusief)
2. Gezond gedefinieerd door de afwezigheid van een ongecontroleerde actieve of ongecontroleerde chronische ziekte na een medische en chirurgische voorgeschiedenis, documentatie van algemene symptomen en een symptomatisch lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies;
3. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat om te voldoen aan het onderzoeksprotocol;

Psoriasispatiënten

Patiënten met psoriasis die in aanmerking komen moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria bij screening:

1. Mannelijke of niet-zwangere vrouwelijke proefpersonen, 18 tot 75 jaar (inclusief); tijdens de COVID-19-pandemie is dit ingesteld op 18 tot 69 jaar (inclusief)
2. Gediagnosticeerd met plaque psoriasis ten minste 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek
3. Willen stoppen met een andere psoriasistherapie dan verzachtende middelen.
4. Met milde ((BSA PASI ≥ 1 en ≤ 5) (BSA $\geq 1\%$ en PASI $\leq 5\%$) of matige tot ernstige (PASI ≥ 10) plaque psoriasis
5. Momenteel geen psoriasismedicatie en ≥ 2 plaques gebruiken die geschikt zijn voor herhaalde biopsieën en beoordelingen van doellaesies. Ten minste een van deze laesies moet zich op de extremiteiten bevinden, bij voorkeur op de elleboog of knie, met een minimale doelsiesie tussen 6 en 9. Of, wanneer momenteel psoriasis-medicatie wordt gebruikt en onvoldoende laesies van de huid aanwezig is, bereid om de behandeling te stoppen in afwachting van de behandeling herscreening (zie ook uitsluitingscriteria 3 voor psoriatische patiënten);
6. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat om te voldoen aan het studieprotocol;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers

In aanmerking komende gezonde vrijwilligers moeten bij screening aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Voorgeschiedenis of symptomen van een ongecontroleerde, significante ziekte waaronder (maar niet beperkt tot), neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, hepatische of nieraandoeningen die de studiedoelstellingen kunnen verstoren, naar de mening van de onderzoeker ;
2. Voorgeschiedenis van immunologische abnormaliteiten (bijv. Immuunsuppressie, ernstige allergie of anafylaxis) die volgens de onderzoeker de studiedoelstellingen kunnen verstoren;
3. Bekende infectie waarvoor antibiotische therapie nodig was in de laatste drie maanden voorafgaand aan de studie;
4. Immunosuppressieve of immunomodulerende behandeling binnen 30 dagen voorafgaand aan het onderzoek;
5. Body mass index (BMI) $\leq 18,0$ of $\geq 40,0$ kg / m²; tijdens COVID-19 pandemie alleen $\leq 18,0$ of $> 33,0$ kg / m²
6. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;
7. Eerdere deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen voor onderzoek met de dosering van een onderzoeksverbinding die gericht is op een immuunsysteem binnen een jaar voorafgaand aan de screening;
8. Verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening;
9. Gebruik van medicatie of vitamine / mineraal / kruiden / voedingssupplement in minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, indien de onderzoeker van oordeel is dat dit de studiedoelstellingen kan verstoren. Het gebruik van paracetamol (tot 4 g / dag) en ibuprofen (tot 1 g / dag) is toegestaan;
10. Voorgeschiedenis van alcoholgebruik meer dan 5 standaard drankjes per dag gemiddeld binnen 3 maanden na screening. Alcoholconsumptie wordt ten minste 12 uur voorafgaand aan elk studiebezoek verboden;
11. Elke andere voorwaarde die de uitvoering van de studie of de studiedoelstellingen zou kunnen verstoren, naar de mening van de onderzoeker.
12. Tijdens pandemie van COVID-19: aanwezigheid van comorbiditeiten met een hoog risico: zoals cardiovasculaire, respiratoire of immuunsysteemaandoeningen

Psoriasispatiënten

Patiënten die in aanmerking komen voor psoriasis moeten bij screening aan geen van de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

1. Heeft voornamelijk erythrodermische, pustuleuze of guttate psoriasis;
2. Heeft medicatie-geïnduceerde psoriasis;
3. Eerder gefaald hebben bij anti-IL23-therapie;
4. Na behandeling van psoriasis ontvangen met de volgende intervallen

voorafgaand aan de start van het onderzoek:

- a. <2 weken voor topische behandeling, b.v. retinoïden, corticosteroïden, vitamine D-analogen
 - b. <4 weken voor fototherapie, b.v. PUVA, PDT
 - c. <4 weken voor niet-biologische systemische behandeling, b.v. retinoïden, methotrexaat, cyclosporine, fumaarzuuresters
 - d. <4 weken voor etanercept
 - e. <8 weken voor adalimumab
 - f. <3 maanden voor anti-IL17, anti-IL12 (/ 23) en anti-IL23-behandelingen
5. Geschiedenis of symptomen van een significante ongecontroleerde ziekte, waaronder (maar niet beperkt tot), neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, hepatische of renale aandoeningen die de studiedoelstellingen kunnen verstoren, naar de mening van de onderzoeker, met uitzondering van psoriasis en aandoeningen die verband houden met psoriasis;
6. Voorgeschiedenis van immunologische abnormaliteiten (bijvoorbeeld immuunsuppressie, ernstige allergie of anafylaxis) die volgens de onderzoeker de studiedoelstellingen kunnen verstoren;
7. Bekende infectie waarvoor in de laatste drie maanden voorafgaand aan het onderzoek antibiotische therapie nodig was, waaronder latente tuberculose;
8. Systemische immuunsuppressieve of immuunmodulerende behandeling binnen 30 dagen vóór de studie;
9. Body mass index (BMI) $\leq 18,0$ of $\geq 40,0$ kg / m²; tijdens COVID-19 pandemie alleen $\leq 18,0$ of $> 30,0$ kg / m²
10. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;
11. Verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening;
12. Het gebruik van medicatie of vitamine / mineraal / kruiden / voedingssupplement in minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, als de onderzoeker van oordeel is dat het de studiedoelstellingen kan verstoren. Het gebruik van paracetamol (tot 4 g / dag) en ibuprofen (tot 1 g / dag) is toegestaan;
13. Geschiedenis van alcoholgebruik meer dan 5 standaarddranken per dag gemiddeld binnen 3 maanden na screening. Alcoholconsumptie wordt ten minste 12 uur voorafgaand aan elk studiebezoek verboden;
14. Elke andere voorwaarde die de uitvoering van de studie of de studiedoelstellingen zou kunnen verstoren, naar de mening van de onderzoeker.
15. Tijdens de COVID-19 pandemie: aanwezigheid van comorbiditeiten met een hoog risico: zoals cardiovasculaire, ademhalings- of immuunsysteemaandoeningen anders dan psoriasis en artritis psoriasis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-10-2020
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2019-002383-27-NL
CCMO	NL70359.028.19