

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3 onderzoek met parallelle groepen, gevolgd door een actieve behandelfase, ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van apremilast bij kinderen van 2 tot jonger dan 18 jaar met actieve mondzweren die verband houden met de ziekte van Behçet (BEAN)

Gepubliceerd: 11-02-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van Apremilast vergeleken met placebo voor de behandeling van mondzweren bij pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar oud, die mondzweren hebben die verband houden met de ziekte...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54968

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20190530 BEAN

Aandoening

- Auto-immuunziekten

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Syndroom van Behçet, Zijderoute aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Apremilast, mondzweren, pediatrische studie, Ziekte van Behçet

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van het onderzoek is het beoordelen van het oppervlakte onder de curve voor het aantal mondzweren van week 0 tot en met week 12 (AUC W0-W12).

Secundaire uitkomstmaten

- * Aantal mondzweren van week 0 tot week 12.
- * Verandering van week 0 naar week 12 in de pijn van mondzweren zoals gemeten met een visuele analoge schaal (VAS).
- * Volledig responspercentage voor mondzweren, gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat in week 12 geen mondzweren heeft.
- * Percentage proefpersonen in week 12 bij wie het aantal mondzweren met * 50% is verminderd ten opzichte van week 0.
- * Volledig responspercentage voor genitale zweren, gedefinieerd als het percentage proefpersonen (met genitale zweren in week 0) dat in week 12 geen genitale zweren heeft.

- * Verandering in ziekte-activiteit van week 0 tot week 12 zoals gemeten middels Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) -scores
- * Percentage proefpersonen in week 12 met nieuwe (dwz afwezig bij aanvang) of recidieve (dwz met voorgeschiedenis) Behçets-gerelateerde manifestaties (anders dan orale en genitale zweren).
- * Verandering van week 0 naar week 12 bij de SF-10 (10-item short form survey).
- * Type, frequentie, ernst en relatie tot het onderzoeksproduct van bijwerkingen (inclusief maligniteiten en ernstige / systemische infecties), klinische laboratoriumtests, vitale functies en lichamelijk onderzoek vanaf het moment van ondertekening van de formulieren voor geïnformeerde toestemming tot en met week 52 en tijdens de 30 dagen veiligheidsfollow-upfase na de behandeling.
- * Optreden, ernst en frequentie van zelfmoord / aan zelfmoord gerelateerde gedachten en gedrag zoals beoordeeld middels Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bij geselecteerde bezoeken van week 0 tot en met week 52 en bij het veiligheidsfollow-up bezoek 30 dagen na de behandeling.
- * Tanner-stadium van seksuele ontwikkeling, beoordeling van geslachtsrijpheid in week 0 en week 52 (of vroegtijdige beëindiging).
- * Lichaamsgewicht, lengte en BMI in week 0 (baseline) tot en met week 52 en bij het veiligheidsfollow-up bezoek 30 dagen na de behandeling.
- * Plasmaconcentraties van apremilast zullen worden samengevat op basis van bezoek en doseringsregime.
- * Smaak en aanvaardbaarheid worden beoordeeld met behulp van een 7-punts Likert Scale met gezichten en een beoordeling door de ouders over de proefpersoon, inclusief of de proefpersoon het tablet in week 0 en week 2 kon doorslikken.

* Percentage proefpersonen dat protocol-verboden medicatie nodig heeft vanwege verslechtering van de ziekte van Behçet in de periode van week 0 tot en met week 12.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Behçet is een zeldzame, chronische ontstekingsaandoening die zich vaak kenmerkt door mondzweren die pijnlijk zijn, terugkeren en vaak niet reageren op een conventionele behandeling. Het mond- en genitale slijmvlies, de huid en de ogen zijn de meest voorkomende betrokken organen, hoewel de symptomen van persoon tot persoon kunnen verschillen.

Het experimentele middel, Apremilast, is een orale kleinmoleculaire remmer van fosfodiësterase-4 (PDE4) specifiek voor cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP).

PDE4-remming leidt tot stijging van intracellulaire cAMP-gehalten, wat weer leidt tot het moduleren van een netwerk van pro- en anti-inflammatoire mediators. Door gerichte PDE4-remming vermindert apremilast de ontstekingsreactie betrokken bij inflammatoire en auto-immuunziekten.

Apremilast is wereldwijd verkrijgbaar onder de handelsnaam Otezla® (30 mg tweemaal daags). Het is goedgekeurd voor de behandeling van mondzweren als gevolg van de ziekte van Behçet in de VS, Japan, Canada, Israël, Zwitserland en de EU.

Zie voor meer informatie sectie 2.1 en 2.2 van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van Apremilast vergeleken met placebo voor de behandeling van mondzweren bij pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar oud, die mondzweren hebben die verband houden met de ziekte van Behçet, tot en met week 12.

Zie voor meer informatie sectie 3 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicenter, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen met een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase gevolgd door een actieve behandelfase om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van apremilast te beoordelen bij personen van 2 tot <18 jaar met de ziekte van Behçet. De totale onderzoeksduur voor een individuele proefpersoon is 62 weken, bestaande uit een screeningsfase van maximaal 6 weken, een behandelfase van 52 weken (een dubbelblinde, placebogecontroleerde

behandelfase van 12 weken en een actieve behandelfase met apremilast van 40 weken), en een veiligheidsfollow-upfase van 30 dagen na de behandeling. De dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelfase duurt 12 weken (week 0 tot week 12). Ten minste 60 evalueerbare proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2: 1 op dag 1 tot orale apremilast (tablet of vloeibare suspensie) of placebo (tablet of vloeibare suspensie). De randomisatie zal worden gestratificeerd door formulering (tablet of vloeibare formulering) met ongeveer 30 proefpersonen gestratificeerd naar elke formulering. De proefpersonen zullen tijdens de eerste week worden getitreerd om gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen. Proefpersonen ≥ 12 kg tot <20 kg en proefpersonen met een bekend of gedocumenteerd onvermogen om een **tablet door te slikken, zullen gerandomiseerd worden naar de vloeibare suspensie van apremilast of placebo.

De actieve behandelfase van apremilast duurt 40 weken (week 12 tot week 52). Om de blindering van de behandelingen te behouden, zullen alle proefpersonen getitreerd worden wanneer ze de actieve behandelfase ingaan. Proefpersonen die tijdens de dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelfase aan de apremilast-behandeling zijn toegewezen, zullen na de dosistitratie dezelfde apremilast-formulering en de oorspronkelijke toegewezen dosis blijven krijgen. Proefpersonen die werden toegewezen aan placebobehandeling tijdens de dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelfase, zullen in week 12 worden overgeschakeld naar apremilast-tablet of vloeibare oplossing met een overeenkomstig doseringsschema volgens het basislijngewicht na de dosistitratie. Na de behandelfase zullen de proefpersonen voor de veiligheid worden gevolgd. Deze follow-up fase van 30 (+ 3) dagen na de behandeling wordt voldoende geacht om de rebound-effecten en de veiligheid te beoordelen, gezien de halfwaardetijd van apremilast (6 tot 9 uur).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Week 0 tot week 12 - dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelfase: - één groep krijgt apremilast afhankelijk van gewicht (10 mg BID voor > 12 kg tot < 20 kg, 20 mg BID voor > 20 kg tot < 50 kg en 30 mg BID voor > 50 kg) - de andere groep krijgt placebo Week 12 tot week 52 - actieve behandelfase: - alle patients krijgen apremilast afhankelijk van gewicht (10 mg BID voor > 12 kg tot < 20 kg, 20 mg BID voor > 20 kg tot < 50 kg en 30 mg BID voor > 50 kg)

Inschatting van belasting en risico

Zie secties E9 en E9a.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voornaamste inclusie criteria:

- Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 2 tot en met 17 jaar oud op het moment van randomisatie
- Proefpersonen moeten een minimum gewicht hebben van 12 kg of hoger p het moment van randomisatie
- Op enig moment vóór het screeningsbezoek gediagnosticeerd met de ziekte van Behçet volgens de criteria van de International Study Group for Behçet Disease (ISGBD).
- Mondzweren die * 3 keer optraden in de 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

- Proefpersoon moet zowel tijdens het screeningsbezoek als op dag 1 * 2 mondzweren hebben.
 - Proefpersoon is eerder behandeld met * 1 niet-biologische therapie voor de ziekte van Behçet, waaronder, maar niet beperkt tot, topische corticosteroïden of systemische behandeling.
 - Proefpersoon moet in aanmerking komen voor systemische therapie voor de behandeling van mondzweren. De onderzoeksarts beoordeelt of een eventuele kandidaat in aanmerking komt als proefpersoon voor deze studie. Dit kan als de mondzweren ongeschikt zijn voor topische therapie op basis van de ernst van de ziekte en omvang van het aangetaste gebied, of als, naar het oordeel van de onderzoeksart, de mondzweren niet adequaat onder controle kunnen worden gehouden door topische therapie.
- Inclusie criteria worden in meer detail beschreven in sectie 5.1 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voornaamste inclusie criteria:

- Actieve betrokkenheid van een belangrijk orgaan in verband met de ziekte van Behçet: pulmonaal (zoals aneurysma van de longslagader), vasculair (zoals tromboflebitis), gastro-intestinaal (zoals zweren in het maag-darmkanaal) en aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (zoals meningo-encefalitis) en oculaire laesies (zoals uveïtis) waarvoor immunosuppressieve therapie is vereist, maar:
 - * eerdere betrokkenheid van een belangrijk orgaan is toegestaan als deze * 1 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek optrad en de aandoening niet actief is op het moment van inschrijving;
 - * deelnemers met milde oculaire laesies die verband houden met de ziekte van Behçet waarvoor geen systemische immunosuppressieve therapie is vereist, mogen deelnemen;
 - * deelnemers met artritis in verband met de ziekte van Behçet en huidgerelateerde symptomen van de ziekte van Behçet, mogen ook deelnemen.
- Eerdere blootstelling aan biologische therapieën voor het behandelen van mondzweren als gevolg van de ziekte van Behçet; patiënten die eerder zijn blootgesteld aan een biologische therapie voor andere indicaties mogen deelnemen (waaronder andere symptomen van de ziekte van Behçet).
- Gebruik van gelijktijdige immuunmodulerende therapie (met uitzondering van orale of topische corticosteroïden, die tijdens de screening moet worden afgebouwd en voorafgaand aan randomisatie moet zijn stopgezet) binnen een gespecificeerde tijd op basis van het type geneesmiddel.
- Voorgeschiedenis of bewijs van enige andere klinisch significante aandoening, of ziekte die een risico kan vormen voor de veiligheid van de proefpersoon of die de evaluatie, procedures of voltooiing van het onderzoek kan verstoren.
- Vrouwelijke proefpersoon die zwanger is (of van plan is te worden) of

borstvoeding geeft.

- Vrouwelijke proefpersoon in de vruchtbare leeftijd die niet 1 zeer effectieve anticonceptiemethode wil gebruiken.

Exclusie criteria worden in meer detail beschreven in sectie 5.2 van het protocol.

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

Generieke naam:	In te drukken flesadapter (Press-In Bottle Adapter;PIBA)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Otezla
Generieke naam:	Apremilast
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Afgewezen

Datum: 29-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2019-002787-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04528082
CCMO	NL75125.041.21