

Aanpasbaar brodalumab-doseringsschema vergeleken met standaardbehandeling met brodalumab gedurende 52 weken bij proefpersonen met matige tot ernstige plaque psoriasis en ≥ 120 kg lichaamsgewicht; ADJUST

Gepubliceerd: 15-09-2020 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Primaire doelstelling Het effect op psoriasis-symptomen van een aanpasbaar brodalumab-doseringsschema vergelijken met standaardbehandeling met brodalumab bij proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis en een lichaamsgewicht van ≥ 120 ...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56463

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADJUST

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische huidaandoening, plaque psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leo Pharma

Overige ondersteuning: Leo-Pharma A/S

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aangepaste dosering, brodalumab, lichaamsgewicht ≥ 120 kg, plaque psoriasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Een ten minste 90% lagere Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-score hebben ten opzichte van baseline (PASI 90-respons) in week 40.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt:

- Een statische Physician's Global Assessment (sPGA) score hebben van 0 of 1 in week 40.

Overige Secundaire eindpunten:

- Een PASI 90-respons hebben in week 52.
- Een sPGA-score hebben van 0 of 1 in week 52.
- Een sPGA van de geslachtsdelen (sPGA-G) hebben van 0 of 1 in zowel week 40 als week 52.
- Een sPGA-G hebben van 0 of 1 in week 40.
- Een sPGA-G hebben van 0 of 1 in week 52.
- Een PASI 100-respons hebben in week 40.
- Een PASI 100-respons hebben in week 52.

- Verandering vanaf baseline in week 40 en 52 in PASI-score.
- Verandering vanaf baseline in week 40 en 52 in het aangetaste lichaamsoppervlak (BSA).
- Een totale score van de Dermatology Life Quality Index (DLQI) hebben van 0 of 1 in week 40.
- Een totale DLQI-score hebben van 0 of 1 in week 52.
- Verandering vanaf baseline in week 40 en 52 in totale DLQI-score.
- optreden van ongewenste bijwerkingen (AE's) tot en met week 58.
- AUCtau in de weken 14-16 en 40-42.
- Cmax in de weken 14-16 en 40-42.
- tmax in de weken 14-16 en 40-42.
- verandering van de basislijn in de concentratie van serum inflammatoire biomarkers in week 16 en week 40.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriasis is een inflammatoire huidziekte die bij ongeveer 2% van de bevolking wereldwijd voorkomt. Het is een chronische polygene erfelijke ziekte van ongecontroleerde huidontsteking die zich bij de meerderheid van de proefpersonen manifesteert als plaque psoriasis, klinisch gezien als scherp afgebakend, verhoogd, schilferend, erythemateuze plaques die zich voornamelijk op de hoofdhuid, de extensorzijden van de ellebogen en de knieën, en het sacrale gebied bevinden. De huidlaesies kunnen pijnlijk zijn, pruritisch, en kunnen aanzienlijke emotionele en fysieke ongemakken veroorzaken. Psoriatische

artritis is een musculoskeletale ontstekingsziekte die kan worden gezien als een manifestatie van het psoriatische ontstekingsproces bij maximaal 30% van de proefpersonen met chronische plaque psoriasis .

Daarnaast wordt psoriasis geassocieerd met een reeks van comorbiditeiten, waaronder hart- en vaatziekten, traditionele cardiovasculaire risicofactoren, diabetes mellitus en psychiatrische aandoeningen zoals depressie en angst. Het huidige bewijs wijst erop dat obesitas bidirectioneel wordt geassocieerd met psoriasis, wat betekent dat obesitas, via pro-inflammatoire paden, predisponeren voor de ontwikkeling van psoriasis en dat obesitas bestaande psoriasis verergert.

Inherent aan obesitas is aangetoond dat het risico op grote cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire sterfte toeneemt. Samenvattend kan ernstige psoriasis in combinatie met ernstige obesitas een duidelijk verhoogde cardiometabole belasting veroorzaken bij zwaarlijvige patiënten.

Zo wordt een hoge prevalentie van hart- en vaatziekten waargenomen bij obese psoriasispatiënten. Daarom wordt een verhoogde prevalentie/incidentie van hart- en vaatziekten verwacht in een studie die de werkzaamheid en veiligheid van brodalumab onderzoekt in vergelijking met eerdere studies in de psoriasis-aanduiding.

Het merendeel van de patiënten met psoriasis heeft een milde tot matige ziekte en kan worden behandeld met actuele therapieën. Bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis worden fotherapie of systemische behandeling, inclusief biologische behandeling, aanbevolen (topicals kunnen worden gebruikt als aanvulling op

. Het is bekend dat obesitas de behandeling van psoriasis bemoeilijkt.

Verminderde respons op systemische en biologische behandeling is aangetoond bij zwaarlijvige patiënten en aandoeningen die geassocieerd worden met obesitas kunnen een relatieve contra-indicatie vormen voor sommige traditionele systemische middelen. Er is dus een on vervulde behoefte aan een effectieve en veilige biologische behandeling in de populatie van psoriasispatiënten met ernstige obesitas.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het effect op psoriasis-symptomen van een aanpasbaar brodalumab-doseringsschema vergelijken met standaardbehandeling met brodalumab bij proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis en een lichaamsgewicht van ≥ 120 kg

Secundaire doelstellingen:

Het evalueren van de veiligheid van een instelbaar brodalumabdoseringsschema bij proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis en een lichaamsgewicht ≥ 120 kg.

Het evalueren van de farmacokinetiek (PK) van brodalumab bij proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis en een lichaamsgewicht ≥ 120 kg.

Het effect van brodalumab op de systemische ontsteking onderzoeken bij proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis en een lichaamsgewicht ≥ 120 kg.

(Deelonderzoek is niet van toepassing in Nederland)

Onderzoeksopzet

Deze klinische studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, parallelle groep, multicentrische studie die bestaat uit 3 periodes. De individuele periodes en de bezoekstructuur worden hieronder verder beschreven en overzichten van de proefopzet en de geplande procedures worden in de paragrafen 3 en 4 van het protocol weergegeven.

Screeningsperiode (-4 weken tot -2 weken)

Een screeningsbezoek vindt plaats tot maximaal 4 weken en minimaal 2 weken voor de behandelperiode. Het doel van de screeningsperiode is om in aanmerking komende en geïnformeerde proefpersonen in te schrijven. Dit houdt in dat bepaalde verboden medicijnen worden uitgewassen en bepaalde laboratoriumonderzoeken worden uitgevoerd.

Voordat een studie gerelateerde procedure wordt gestart, ontvangen de proefpersonen de benodigde schriftelijke en mondelinge informatie en instructies, inclusief het informed consent formulier (ICF) en het schriftelijke informatieblad voor proefpersonen. Iedere proefpersoon krijgt een uniek nummer en de geschiktheid van de proefpersoon wordt bepaald door het klinisch onderzoek en de bevestiging van de criteria voor de selectie van de proefpersoon.

Behandelingsperiode (week 0 tot en met week 52)

Het begin van de behandelperiode wordt gedefinieerd als week 0 (basislijn; dag 1). Bij dit bezoek wordt de geschiktheid bevestigd door de criteria bij proefpersonen die op basis van eerdere onderzoeken in aanmerking kwamen opnieuw te controleren, door voldoende wash-out van verboden geneesmiddelen te beoordelen en door de resultaten van het screeningbezoek met betrekking tot het elektrocardiogram (ECG) en de centrale laboratoriumresultaten te bekijken. Indien de proefpersoon nog steeds in aanmerking komt, zal hij/zij de studie voortzetten en een uniek ID-nummer krijgen dat bepaalt het doseringsschema van het IMP voor de individuele proefpersoon(zie punt 9.3 van het protocol).

Van week 0 tot en met week 16 volgen alle proefpersonen het standaard brodalumab-schema van 210 mg in week 0, 1 en 2 en vervolgens om de twee weken (Q2W+1) (16 weken inductieperiode; zie punt 9.2 van het protocol). Met inbegrip van week 16 en tot de laatste toediening van het IMP in week 50 volgt de proefpersoon een aanpasbaar behandelingsschema met extra blootstelling (+70 mg brodalumab) of placebo Q2W als de PASI 90-respons bij geen enkel bezoek van week 16 tot week 48 wordt bereikt.

De basislijn, de werkzaamheid en de veiligheidsbeoordelingen tijdens het onderzoek worden beschreven in hoofdstuk 11 van het protocol.

Follow-up periode (week 52 tot week 58)

Het veiligheidsopvolgingsbezoek is gepland in week 58, ongeveer 5 halfwaardetijden na de laatste toediening van het IMP, mits het laatste IMP

volgens het protocol in week 50 is toegediend.

In geval van vroegtijdige stopzetting van het IMP moet het veiligheidsfollow-upbezoek eerder plaatsvinden (8 weken na de laatste dosis IMP) en dan kan het bezoek van week 40 (bezoek 25) het laatste geplande proefbezoek worden (d.w.z. in geval van stopzetting van het IMP in week 32 of eerder).

Het is aan het oordeel van de onderzoeker om ervoor te zorgen dat de proefpersonen die de proef/behandeling stopzetten/voltoeien, worden behandeld of dat de proefpersonen volgens de standaardpraktijk worden doorverwezen naar een of meer andere artsen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kyntheum® (brodalumab) is een recombinant, volledig humaan monoklonaal immunoglobuline IgG2-antilichaam dat zich bindt met een hoge affiniteit voor humaan interleukine (IL)-17 receptor A (IL-17RA), waardoor het IL-17-traject wordt geblokkeerd. Brodalumab is goedgekeurd in de EU, UK, Canada, Japan, Taiwan, Thailand, Hongkong, China, Brazilië en de VS voor de behandeling van gematigde tot ernstige plaque psoriasis bij volwassen patiënten die kandidaat zijn voor systemische therapie. Kyntheum® (brodalumab): Oplossing voor subcutane injectie, Brodalumab geformuleerd in een nominale concentratie van 140 mg/mL inclusief de volgende excipiënten: Proline, Glutamaat, Polysorbaat 20, Water voor injecties. Voorgevulde spuit met 210 mg brodalumab in 1,5 ml oplossing. Kyntheum® (brodalumab) ; Oplossing voor onderhuidse injectie, Brodalumab geformuleerd in een nominale concentratie van 140 mg/mL inclusief de volgende excipiënten: Proline, Glutamaat, Polysorbaat 20, Water voor injecties. Voorgevulde spuit met 70 mg brodalumab in 0,5 ml oplossing. Placebo; Oplossing voor onderhuidse injectie, De placebo-oplossing is vergelijkbaar met de actieve brodalumab-oplossing, behalve dat deze geen werkzame stof bevat. Voorgevulde spuit met 0,5 mL oplossing.

Inschatting van belasting en risico

Een hoog lichaamsgewicht wordt geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en slechtere behandelingsresultaten bij patiënten met psoriasis. De proefpersonen in deze studie zijn dus een moeilijk te behandelen populatie, zoals blijkt uit het lagere behandelingseffect dat wordt waargenomen met de standaard brodalumab dosering bij proefpersonen met matige tot zware psoriasis en een lichaamsgewicht ≥ 120 kg (zie hoofdstuk 12 van het protocol).

Populatie PK-blootstellingsmodellen ondersteunen dat het instelbare brodalumabdoseringschema in dit onderzoek in verband kan worden gebracht met een hogere werkzaamheid bij proefpersonen met matige tot ernstige psoriasis en een lichaamsgewicht ≥ 120 kg, ervan uitgaande dat een hogere blootstelling zich vertaalt in een hogere werkzaamheid.

Het instelbare brodalumabdoseringschema dat in dit onderzoek is onderzocht, zal leiden tot een verhoogde systemische blootstelling bij proefpersonen waarbij de dosering is aangepast, in vergelijking met proefpersonen waarbij de dosering niet is aangepast, wat in verband kan worden gebracht met een verhoogd

risico. De systemische blootstelling in dosisgecorrigeerde proefpersonen zal naar verwachting vergelijkbaar zijn met de systemische blootstelling die eerder werd gezien bij proefpersonen met een gewicht van 80 kg. Het voordeel/risicoprofiel wordt gehandhaafd door ervoor te zorgen dat alleen proefpersonen die met het standaardregime een suboptimale werkzaamheid bereiken, een verhoogde brodalumadosering (of placebo) krijgen. De enige bijwerkingen (AE's) die in het fase 3-ontwikkelingsprogramma dosisafhankelijkheid vertoonden, waren infecties en neutropenie. Deze kunnen met een verhoogde frequentie optreden bij patiënten die een hogere dosis brodalumab krijgen. De verwachte systemische steady state concentratie van brodalumab bij proefpersonen ≥ 120 kg met 280 mg per 2 weken (Q2W) is echter niet hoger dan de voorspelde concentratie bij proefpersonen ≤ 80 kg met 210 mg Q2W (zie panel 20), en daarom wordt in deze studie geen verandering in het veiligheidsprofiel verwacht als gevolg van een verhoogde blootstelling. Al met al worden de risico's die verbonden zijn aan deelname aan deze klinische studie als laag beschouwd en gecompenseerd door het voordeel van een mogelijk verbeterde behandelingsoptie voor proefpersonen met een lichaamsgewicht ≥ 120 kg.

Contactpersonen

Publiek

Leo Pharma

Industriparken 55
Ballerup 2750 Ballerup
DK

Wetenschappelijk

Leo Pharma

Industriparken 55
Ballerup 2750 Ballerup
DK

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)

- Ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming is verkregen voorafgaand aan protocolgerelateerde procedures.
- Leeftijd ≥ 18 tot < 75 jaar op het moment van screening.
- Gediagnosticeerd met chronische plaque psoriasis ten minste 6 maanden vóór randomisatie zoals bepaald door de onderzoeker.
- Lichaamsgewicht ≥ 120 kg op het moment van screening.
- Matige tot ernstige plaque psoriasis zoals gedefinieerd door: BSA $\geq 10\%$ en PASI ≥ 12 bij screening en baseline.
- Geen bewijs van actieve of latente tuberculose volgens de lokale zorgstandaard voor patiënten die een biologische behandeling moeten ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gediagnosticeerd met erythrodermische psoriasis, pustulaire psoriasis, gespikkelde psoriasis, door medicatie veroorzaakte psoriasis of andere huidaandoeningen (bijv. eczeem) die de evaluaties van het effect van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP) bij proefpersonen met plaque psoriasis zouden verstoren.
- Klinisch belangrijke actieve infecties of parasitaire aandoeningen, chronische, recidiverende of latente infecties of parasitaire aandoeningen, of is immuungecompromitteerd (bijv. humaan immunodeficiëntievirus, hepatitis B en hepatitis C).
- Elke systemische ziekte die door de onderzoeker als ongecontroleerd wordt beschouwd en die ofwel de patiënt immunocompromitteert en/of de patiënt een onnodig risico op bijkomende ziekten geeft (inclusief, maar niet beperkt tot,

nierfalen, hartfalen, leverziekte, diabetes en bloedarmoede).

- Bekende voorgeschiedenis van de ziekte van Crohn.
- Myocardinfarct of beroerte, of instabiele angina pectoris in de afgelopen 12 maanden.
- Elke actieve maligniteit.
- Voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar, behalve voor behandeld en als genezen beschouwd cutaan plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom, in situ baarmoederhalskanker of ductaal borstcarcinoom in situ.
- Voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag (dwz 'daadwerkelijke zelfmoordpoging', 'onderbroken poging', 'afgebroken poging' of 'voorbereidende handelingen of gedrag') op basis van de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) vragenlijst bij screening of bij baseline.
- Elke suïcidale ideatie van categorie 4 of 5 ('actieve suïcidale ideatie met enige intentie om te handelen, zonder specifiek plan' of 'actieve suïcidale ideatie met specifiek plan en intentie') op basis van de C-SSRS-vragenlijst bij screening of bij baseline.
- Een Patient Health Questionnaire (PHQ)-8 score van ≥ 10 overeenkomend met matige tot ernstige depressie bij screening of bij baseline.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-07-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kyntheum 210 mg
Generieke naam:	brodalumab 210 mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kyntheum 70 mg
Generieke naam:	brodalumab 70 mg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
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:	17-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-09-2023

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

EudraCT

ID

EUCTR2017-004998-13-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT04306315

NL73011.056.20