

Een fase II, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerde studie, om de veiligheid en effectiviteit van lebrikuzimab te evalueren in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige atopische dermatitis, dat onvoldoende wordt gecontroleerd door opgebrachte corticosteroiden

Gepubliceerd: 02-04-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Effectiviteitsdoelen: Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de effectiviteit van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS (topical corticosteroid) vergeleken met TCS in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige AD,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42001

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS29250 AD

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

atopische dermatitis, eczeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffmann La Roche Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atopische dermatitis, Effectiviteit, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire effectiviteit uitkomstmaat is het meten van met percentage patiënten dat EASI₅₀ bereikt (een 50% afname in de EASI score vanaf baseline) in 12 weken

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire effectiviteit uitkomst maten voor deze studie zijn als volgt:

- Percentage van absolute verandering in EASI score op week 12 ten opzichte van de baseline
- Percentage van patiënten die een 75% afname bereiken van de EASI score (EASI-75) op week 12 ten opzichte van baseline
- Percentage patiënten die een IGA score van 0 of 1 bereiken op week 12
- Percentage patiënten met een ≥ 2 punten afname in IGA op week 12 ten opzichte van baseline.
- Absolute verandering in IGA op week 12 ten opzichte van baseline
- Percentage van patiënten die een IGSA score van 0 of 1 bereiken op week 12.
- Percentage patiënten met een ≥ 2 punten afname in IGSA op week 12 ten

opzichte van baseline.

- Absolute verandering in IGSA op week 12 ten opzichte van baseline
- Percentage en absolute verandering in SCORAD op week 12 ten opzichte van baseline
- Percentage patiënten met een 50% of 75% afname in SCORAD-50/75 op week 12 ten opzichte van baseline
- Percentage patiënten dat een EASI-50 bereiken op week 12 en een EASI-50 behouden op week 16 en 20
- Percentage patiënten die een IGA score van 0 of 1 bereiken op week 12 en een IGA score van 0 of 1 behouden op week 16 en 20
- Percentage patiënten die een IGSA score van 0 of 1 bereiken op week 12 en een IGA score van 0 of 1 behouden op week 16 en 20
- Percentage patiënten die een SCORAD-50 bereiken op week 12 en een SCORAD-50 behouden op week 16 en 20
- Percentage verandering van totale aangedane % body surface area (BSA) op week 12 ten opzichte van baseline.
- Absoluut en percentage verandering in jeuk gemeten door de Pruritus VAS (onderzocht als onderdeel van de SCORAD) op week 12 ten opzichte van de baseline.
- Absolute en percentage verandering van jeuk gemeten door de 5-D Itch Scale op week 12 ten opzichte van de baseline
- Totaal aantal gebruikte grammen van TCS op week 12 ten opzichte van de baseline
- Totaal aantal gebruikte grammen van TCS van week 12 to einde van de studie of eerdere stop met de studie.

- Aantal ziekte uitbarstingen van baseline tot week 12
- Verandering in AD symptomen van baseline to week 12, gemeten met de ADSD
- Verandering in AD specifieke gezondheidsgelateerde QoL van baseline to week 12 gemeten met de ADIQ
- Verandering in gezondheidsgelateerde QoL van baseline tot week 12 gemeten met de DLQI

Voor meer uitkomstmaten zie protocol sectie 3.4

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis (AD) is een chronische terugkerende en herstellende inflammatoire huidaandoening die alle leeftijdsgroepen beïnvloed. Klinisch wordt AD gekarakteriseerd door xerosis, erythemateuze korstvorming huiduitslag, lichenificatie, een aangetaste huidbarriere en hevige jeuk.

AD is een van de meest voorkomende huidaandoeningen en de prevalentie lijkt te zijn toegenomen in de laatste twee tot drie decennia; het betreft 15% tot 30% van de kinderen en 2% tot 10% van de volwassenen. Ongeveer 85% van alle AD gevallen beginnen voor het 5e levensjaar, tot 70% van de kinderen hebben een spontane remissie voor de adolescentie.

Patiënten met AD hebben veel last van hun ziekte en hun kwaliteit van leven is significant beïnvloed. In één studie is aangetoond dat AD een groter negatief effect heeft op de geestelijke gezondheid van de patiënt dan diabetes of hypertensie. Patiënten met matige tot ernstige AD hebben een hogere prevalentie van sociale disfunctie en slaap problemen wat direct gerelateerd is aan de ernst van de ziekte. Depressie, angst en sociale dysfunctie beïnvloeden niet alleen de patiënten met AD maar ook hun verzorgers. Vergeleken met psoriasis, een andere veel voorkomende slopende huidziekte, hebben AD patiënten een lagere rol-fysieke, vitaliteit, sociaal functioneren en rol-emotionele en geestelijke gezondheid subschaal score.

Lebrikizumab een gehumaniseerd monoklonaal immunoglobuline (Ig) G4 antilichaam (hulgG4) met een mutatie in het scharniergebied voor extra stabiliteit.

Lebrikizumab bindt specifiek aan oplosbaar humaan interleukine (IL) 13 met een hoge affiniteit en neutraliseert de functionele activiteiten met een hoge

potentie. Lebrikizumab remt IL-13 signalering via de IL-4R* / IL-13R*1 receptor. Het blokkeert de binding van IL-13 aan IL-4R*, maar niet de binding van IL-13 aan IL-13R*1 of IL-13R*2.

Lebrikizumab bindt niet aan muizen IL-13, de meest gebruikte dierlijke modellen bij AD. Daarom zijn niet-klinische gegevens uit in vivo farmacologische lebrikizumab / werkzaamheidsonderzoeken in diermodellen van AD niet bekend. Echter zijn talrijke niet-klinische studies gepubliceerd die verhoogde expressie van IL-13 in aangetaste huid die het onderzoeken van anti-IL-13 als therapie bij menselijke AD kunnen rechtvaardigen (zie ook paragraaf 1.3 in het protocol).

Tot nu toe zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd met lebrikizumab bij patiënten met AD of andere huidziekten; echter zijn een klein aantal patiënten (ongeveer 69) met gelijktijdig actieve AD (of eczeem), blootgesteld aan lebrikizumab in Fase II astma studies (Studies ILR4646g, GB27862 en GB27864) zonder acute veiligheids risico's. Bovendien, de resultaten van een vragenlijst die door de onderzoekers in een astma studie Fase II toonde verbeteringen in AD ziekte bij sommige astmapatiënten.

Doel van het onderzoek

Effectiviteitsdoelen:

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de effectiviteit van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS (topical corticosteroid) vergeleken met TCS in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige AD, gemeten met de Eczema Area and Severity Index (EASI)-50, gedefinieerd als 50% reductie in EASI score vanaf baseline.

De secundaire effectiviteitsdoelen van deze studie zijn als volgt:

- Het evalueren van de effectiviteit van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige AD, gemeten met EASI, Investigator's Global Assessment (IGA), Investigator Global Signs Assessment (IGSA), en Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD).
- Het evalueren van de effectiviteit van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige AD, gemeten met het totale gebruik (grammen) van TCS
- Het evalueren van de effectiviteit van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige AD, gemeten door AD symptomen en AD specifieke gezondheidsgerelateerde QoL, gemeten door de Atopic Dermatitis Symptom Diary (ADSD), Pruritus Visual Analogue Scale (VAS), 5-D Itch Scale, the Atopic Dermatitis Impact Questionnaire (ADIQ), en the Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Veiligheidsdoelen:

De veiligheidsdoelen voor deze studie zijn als volgt:

- Het evalueren van de veiligheid van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige AD gefocust op de aard, frequentie en hevigheid van ernstige en

niet-ernstige bijwerkingen en ook het effect op laboratorium waarden, vitale functies, elektrocardiogram (ECG) parameters of andere veiligheidsbiomarkers.
-Het karakteriseren van het immunogeen potentieel van lebrikizumab doormiddel van het meten van anti-lebrikizumab antilichamen en het beoordelen van hun relatie met andere uitkomsten van metingen.

Farmacokinetiek doelen:

De farmacokinetiek (PK) doelen voor de studie zijn het evalueren van de farmacokinetiek van lebrikizumab subcutaan toegediend in patiënten met aanhoudende matige tot ernstige AD

Verkennde doelen:

De verkennde doelen van deze studie zijn als volgt:

- Het evalueren van IL-13 en AD gerelateerde biomarkers en het effect van lebrikizumab, gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS, op hun expressie.
- Het evalueren van het effect van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS op gezondheidsinstanties gemeten door de Short-Form 36 health survey questionnaire (SF-36)
- Het evalueren van het effect van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS op de astma controle gemeten door de Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5)
- Het evalueren van het effect van lebrikizumab gebruikt als adjuvante therapie met TCS vergeleken met TCS op de astma controle bepaald door de frequentie waarop een nood inhalator gebruikt wordt.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II globale, gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie om de effectiviteit en veiligheid van lebrikizumab in volwassen patiënten (18-75 jaar oud) met aanhoudende matige tot ernstige AD, welke onvoldoende onder controle is met TCS, te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die deelnemen aan de studie worden behandeld met een lebrikizumab of placebo sub cutane injectie volgens een Q4W behandelingschema

Inschatting van belasting en risico

Voor de studiehandelingen, zie vraag E6 en E9 van het dit formulier.

BIJWERKINGEN WAARVAN BEKEND IS DAT ZE SAMENHANGEN MET LEBRIKIZUMAB

In tot op heden afgeronde onderzoeken werden plaatselijke huidreacties (roodheid van de huid, jeuken, zwelling rond de injectieplaats of uitslag) op de injectieplaats vaak gezien bij patiënten die lebrikizumab kregen en bij

patiënten die placebo kregen. Plaatselijke reacties op de injectieplaats kwamen niet bij elke dosis voor. Voor plaatselijke reacties op de injectieplaats was zelden behandeling nodig en slechts enkele patiënten stopten met de behandeling met lebrikizumab of placebo vanwege de reacties op de injectieplaats.

Sommige bijwerkingen treden maar zelden of zelfs zeer zelden op. Zie voor meer informatie het Informed Consent.

ANDERE MOGELIJKE RISICO'S VAN HET ONDERZOEK DIE NIET WORDEN VEROORZAAKT DOOR LEBRIKIZUMAB OF TOPISCHE CORTICOSTEROÏDE CRÈMES

MOGELIJKE RISICO'S EN ONGEMAKKEN IN VERBAND MET BLOEDAFNAME

Tijdens dit onderzoek worden kleine hoeveelheden bloed afgenomen uit een ader. Dit bloed wordt gebruikt voor tests aan de hand waarvan onderzoeksartsen kunnen zien hoe het met de patient gaat. Bloedafname kan pijn veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht, en er bestaat een kleine kans op blauwe plekken of infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Sommige mensen worden duizelig, krijgen maagklachten of vallen flauw wanneer hun bloed wordt afgenomen.

RISICO'S VAN ECG

Mogelijke bijwerkingen van het ecg zijn huidirritatie door de plakkers waarmee de ecg-elektroden op de huid worden bevestigd of pijn bij het verwijderen van de plakkers.

OPTIONELE HUIDBIOPTEN

De risico's van huidbiopsieën omvatten het volgende:

- Bloedingen: Tijdens de procedure zal de patient licht bloeden en na de procedure kan er wat vocht uit de huid komen.
- Blauwe plekken
- Pijn: In de meeste gevallen is eventueel ongemak minimaal. De patient kan een drukkend gevoel waarnemen in het gebied waar de huidbiopsie wordt genomen, maar normaal gesproken ervaart de patient geen pijn.
- Problemen met genezing: Als de patient de neiging heeft om grote, overwoekerde littekens (keloïden) te vormen, is er een verhoogde kans op het ontstaan van een vergelijkbare laesie op de biopsieplaats. Roken en sommige chronische medische aandoeningen zoals diabetes hebben een negatief effect op het genezende vermogen van de huid.
- Allergische reactie op het plaatselijke verdovingsmiddel:

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden 3440 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden 3440 GR
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)

- Leeftijd van 18 tot 75 jaar, inclusief, op het moment van de start van de run-in periode
- AD diagnose met de Hanifin/Rajka criteria en welke op het moment van screening minimaal aanwezig is voor 1 jaar
- Matige tot ernstige AD gemeten met de Rajka/Langeland criteria tijdens de screening
- Geschiedenis van inadequate reactie van een ≥ 1 maand durende (binnen de 3 maanden voor de screening visite) behandeling met tenminste dagelijkse TCS en reguliere verzachting voor behandeling van AD
- EASI score ≥ 14 op het moment van screening
- IGA score ≥ 3
- AD aanwezigheid van $\geq 10\%$ lichaamsoppervlakte gebied
- Pruritus Visual Analog Scale score ≥ 3

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik in heden of verleden van elke anti-IL-13 of anti-IL-4/IL-13, inclusief lebrikizumab
- Gebruik van een onderzoeksmiddel binnen 4 weken voor de screening of binnen 5 halwaarde tijden van het onderzoeksmiddel, welke het langste is.
- Aantoonbaarheid van andere huid aandoeningen, inclusief, maar niet gelimiteerd tot, T-cell lymphoma of allergische contact dermatitis
- Geschiedenis van een ernstige allergische reactie of anafylactische reactie op een biologisch middel of een bekende overgevoeligheid voor een van de componenten van de lebrikizumab injectie
- Gebruik van complementaire, alternatieve of homopathische medicijnen inclusief, maar niet gelimiteerd tot phytotherapies, traditionale of niet traditionele kruiden medicatie, essentiële vetzuren of acupunctuur binnen 7 dagen voor de start van de run-in periode of het gebruik van zulke medicijnen tijdens de studie
- Aanwijzingen voor behandelingen (inclusief locale antibiotica) voor actieve huid infectie op het moment van screening
- Andere recente infectie die voldoen aan de protocol criteria
- Actieve tuberculose welke behandeling vereist binnen 12 maanden voorafgaand aan visite 1
- Aanwijzingen voor acute of chronische hepatitis of bekende levercirrose
- Bekende immunodeficiëntie , inclusief HIV infectie
- Gebruik van topical calcineurin inhibitor (TCI) op het moemnt van screening, tenzij de pateitne beried is de TCI te stoppen tijdens de studie (inclusief de run-in periode) en, het is naar mening van de onderzoeker, veilig dit te doen.
- Klinisch Significante afwijkingen van de ECG of laboratorium onderzoeken tijdens de screening
- Bekende aanwezige maligniteit of huidige evaluatie van een potentiële maligniteit, inclusief basaal of plaveisel cel carcinoma van de huid of een carcinoma in situ
- History of malignancy within 5 years prior to screening, except for appropriately treated carcinoma in situ of the cervix, non-melanoma skin carcinoma, Stage I uterine cancer
- Geschiedenis van een maligniteit binnen 5 jaar voor de start van de screening, behalve passende behandelde in situ cervix carcinoma, non-melanoma huid carcinoma, stage I blaas kanker

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-08-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	lebrikizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2015

Soort: Amendement

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	EUCTR2014-000049-56-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02340234
CCMO	NL52334.041.15