

Een fase 3 onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en de verdraagbaarheid van dupilumab toegediend aan volwassen patiënten met ernstige atopische dermatitis bij wie de orale toediening van cyclosporine A niet adequaat werkt of die onverdraagzaam zijn hiervoor, of wanneer deze behandeling op medische gronden niet wordt geadviseerd.

Gepubliceerd: 20-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstelling van de studie is het evalueren van de werkzaamheid van 2 doseringsschema's van dupilumab vergeleken met een placebo, toegediend met bijkomend topische corticosteroiden (TCS), bij volwassen patiënten met ernstige AD die niet...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R668-AD-1424 (0456/0050)

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

atopische dermatitis, eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Regeneron Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atopische dermatitis, cyclosporine A, dupilumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten

Primair: Het primaire eindpunt van de studie is: het percentage

patiënten met EASI (Eczema Area and Severity Index) 75 (*75% verbetering van baseline) in week 16.

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteit

* Aandeel patiënten met EASI 75 (*75% verbetering vanaf baseline) in week 16

voor patiënten met voorafgaand CSA-gebruik

* Aandeel patiënten met IGA 0 of 1 (op een 5-punts schaal) en een vermindering

vanaf baseline van *2 punten in week 16

* De procentuele verandering vanaf baseline tot week 16 in de pruritus NRS

(Numerical Rating Scale)

- * Aandeel patiënten met een verbetering (vermindering) van pruritus NRS *3 in week 16
- * Procentuele verandering vanaf baseline tot week 16 in de EASI-score
- * Wijziging vanaf baseline tot week 16 in percentage BSA (body surface area)
- * Procentuele verandering vanaf baseline tot week 16 in de SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)
- *
- * Wijziging vanaf baseline tot week 16 in de Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- *
- * Wijziging vanaf baseline tot week 16 in de Hospital Anxiety and Depressions Scale (HADS)
- *Verandering vanaf baseline tot week 16 in de Patient Oriented Eczema Measure (POEM)
- * Procentuele verandering vanaf baseline tot week 2 in de pruritus NRS
- *Topische behandeling van AD * medicatievrije dagen tot week 16
- * Gemiddelde wekelijkse dosis van TCS tot en met week 16
- * Aandeel patiënten met EASI 75 (*75% verbetering ten opzichte van baseline) in week 24
- * Aandeel patiënten met EASI 75 (*75% verbetering ten opzichte van baseline) in week 24 voor patiënten die eerder CSA hebben gebruikt
- * Aandeel patiënten met IGA 0 of 1 (op een schaal met 5 punten) en een reductie ten opzichte van baseline van *2 punten in week 24
- * Procentuele verandering vanaf baseline tot week 24 op de pruritus NRS

- * Aandeel patiënten met verbetering (reductie) op de pruritus NRS *3 in week 24
 - * Procentuele verandering vanaf baseline tot week 24 in de EASI-score
 - * Verandering vanaf baseline tot week 24 in percentage BSA
 - * Procentuele verandering vanaf baseline tot week 24 op de SCORAD
 - * Aandeel patiënten met SCORAD 50 (*50% verbetering ten opzichte van baseline) in week 24
 - * Verandering vanaf baseline tot week 24 in de DLQI
 - * Verandering vanaf baseline tot week 24 op de HADS
 - * Verandering vanaf baseline tot week 24 in de POEM
 - * Topische behandeling van AD * medicatievrije dagen tot week 24
 - * Verandering vanaf baseline tot week 24 op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
 - * Gemiddelde wekelijkse dosis TCS tot en met week 24
- Veiligheid en verdraagbaarheid
- * Incidentie van huidinfecties als bijwerkingen die zijn opgetreden tijdens de behandeling (treatment-emergent adverse events: TEAE*s) (met uitzondering van herpesinfecties) vanaf baseline tot en met de periode van de behandeling
 - * Incidentie van ernstige bijwerkingen die zijn opgetreden tijdens de behandeling (TESAE*s) vanaf baseline vereisen tot en met de periode van de behandeling
 - * Incidentie van TESAE*s leidend tot stopzetten van de behandeling vanaf baseline vereisen tot en met de periode van de behandeling
 - * Algehele incidentie van TESAE*s vanaf baseline tot en met de periode van de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een fase 3-studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van Dupilumab toegediend aan volwassen patiënten met ernstige atopische dermatitis die niet afdoende wordt beheerst met of die een intolerantie hebben voor orale cyclosporine A of wanneer deze behandeling niet medisch raadzaam is.

Deze studie zal uitgevoerd worden op ongeveer 125 studielocaties in landen waar systemische cyclosporine A (CSA) is goedgekeurd voor de behandeling van atopische dermatitis (AD).

De duur van het onderzoek voor een patiënt is ongeveer 40 weken, met inbegrip van de screeningperiode.

Zie ook sectie C4 and pagina sectie van het protocol (Introduction and Rationale).

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie is het evalueren van de werkzaamheid van 2 doseringsschema*s van dupilumab vergeleken met een placebo, toegediend met bijkomend topische corticosteroiden (TCS), bij volwassen patiënten met ernstige AD die niet afdoende worden beheerst met of die een intolerantie hebben voor orale CSA of wanneer deze behandeling momenteel niet medisch raadzaam is.

De secundaire doelstelling van de studie is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 2 doseringsschema*s van dupilumab vergeleken met een placebo, toegediend met bijkomende TCS, bij volwassen patiënten met ernstige AD die niet afdoende worden beheerst met of die een intolerantie hebben voor orale CSA of wanneer deze behandeling momenteel niet medisch raadzaam is.

Onderzoekopzet

De studie omvat een screeningperiode van 2 weken, een gemiddeld potente TCS-normalisatieperiode van 2 weken, een behandelingsperiode van 24 weken en een follow-upperiode van 12 weken voor de veiligheid. Dit onderzoek wordt uitgevoerd om dupilumab-behandeling bij deze patiënten met ernstige AD te evalueren, die eerder een ontoereikende reactie op TCS hebben vertoond. Alle patiënten ontvangen bijkomende gemiddeld potente TCS als bijkomende achtergrondtherapie om de standaard zorgbehandeling te weerspiegelen van deze

bevolking.

Na het verstrekken van geïnformeerde toestemming worden patiënten bij het screeningbezoek beoordeeld op geschiktheid voor het onderzoek. Patiënten ondergaan screening tussen dag -28 en dag -15, vóór randomisatie. Tijdens deze screeningperiode van 2 weken wordt TCS-behandeling toegestaan naar inzicht van de onderzoeker.

Vanaf dag -14 starten alle patiënten een gestandaardiseerde TCS-behandelingschema en het gestandaardiseerde gemiddeld potente schema wordt aangehouden tot het einde van de behandelingsperiode (week 24). Tijdens de follow-upperiode van 12 weken kunnen zij TCS blijven ontvangen naar inzicht van de onderzoeker, voor ondraaglijke AD ziekteactiviteit.

Patiënten wordt ook gevraagd ten minste tweemaal daags voor ten minste 7 opeenvolgende dagen onmiddellijk vóór de randomisatie (baseline/dag 1) een vochtinbrengende crème aan te brengen en hiermee door te gaan ten minste tweemaal daags voor tijdens het onderzoek.

Patiënten die blijven voldoen aan de geschiktheidscriteria op baseline (dag 1) ondergaan beoordelingen en worden gerandomiseerd in een 1:1:1-verhouding om wekelijks (qw) of om de week (q2w) subcutane (SC) injecties van 300 mg dupilumab te ontvangen (na een SC-ladingsdosis van 600 mg op dag 1) of een overeenkomende injecteerbare placebo, met inbegrip van de placebo voor de ladingsdosis. Patiënten krijgen tijdens de weken waarin dupilumab niet wordt toegediend (in het q2w-schema), injecteerbare placebo. Om de blindering te behouden krijgen alle patiënten een injectie (actief of placebo) elke week vanaf dag 1 week tot week 24 (behandelingsperiode).

De patiënten worden als volgt gestratificeerd: 1) Baselinebeoordeling van de ernst van de ziekte (Investigator*s Global Assessment [IGA] 3 vs IGA 4) en 2) gedocumenteerde geschiedenis van geen eerdere CSA-blootstelling en niet momenteel een kandidaat voor CSA-behandeling of een eerdere CSA blootstelling die niet moert worden voortgezet of opnieuw gestart.

Patiënten krijgen een follow-up voor een extra 12 weken voor de veiligheid na afloop van de behandelingsperiode. Vanaf week 24 kunnen patiënten worden doorgeschoven naar een open-label uitbreidingsonderzoek (OLE) als ze worden beschouwd als in aanmerking komend. Patiënten die voortijdig zijn gestopt (d.w.z. patiënten die niet het door het protocol gedefinieerde afspraak voor het einde van de behandeling [EOT] hebben voltooid) kunnen zich niet inschrijven voor de OLE-studie vóór de datum waarop de EOT-afpraak normaliter zouden hebben plaatsgevonden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel Dosis/Route/Schema: Patiënten krijgen qw SC-injecties van 300 mg dupilumab (na een ladingsdosis van 600 mg op dag 1) of q2w SC-injecties van 300 mg dupilumab (na een ladingsdosis van 600 mg op dag 1) tijdens de behandelingsperiode van 24 weken. Patiënten krijgen tijdens de weken waarin dupilumab niet wordt toegediend (in het q2w-schema), injecteerbare placebo. Placebo Route/schema: Patiënten krijgen wekelijkse injecties van een overeenkomend placebo (na een placebo >ladingsdosis> op dag 1) tijdens de behandelingsperiode van 24 weken. Achtergrond/behandeling Dosis/Route/Schema: TCS:

Vanaf dag-14 moeten alle patiënten een behandeling ondergaan met TCS met behulp van een gestandaardiseerd schema volgens de volgende richtlijnen: > Toepassing van gemiddeld potente TCS eenmaal daags naar gebieden met actieve laesies > Laag potente TCS moet eenmaal daags worden gebruikt op gebieden van dunne huid (gezicht, hals, intertrigineus en genitale gebieden, gebieden met huidatrofie, enz.) of voortzetting van de behandeling met gemiddeld potente TCS als onveilig wordt beschouwd. > Controleer de patiënt op tekenen van lokale of systemische TCS-toxiciteit en stop de behandeling indien nodig Tijdens de placebo-gecontroleerde studiebehandelingsperiode van 24 weken is de frequentie van de gemiddeld potente TCS-dosering symptoom-gebaseerd (IGA-score), elke 4 weken aangepast (q4w) volgens het door het protocol opgegeven toelopende algoritme. Verzachtende middelen: Alle patiënten wordt gevraagd vochtinbrengende crème (verzachtende middelen) aan te brengen ten minste tweemaal daags voor ten minste 7 opeenvolgende dagen onmiddellijk vóór de randomisatie (baseline/dag 1) en hiermee door te gaan tot het einde van de follow-upperiode. Echter, voor een adequate beoordeling van droge huid, mogen vochtinbrengende crèmes niet worden aangebracht op het (de) gebied(en) van niet-lesionale huid aangewezen voor dergelijke beoordelingen gedurende ten minste 8 uur vóór elk kliniekbezoek. Alle soorten vochtinbrengende crèmes zijn toegestaan, maar patiënten mogen behandeling niet beginnen met vochtinbrengende crèmes op recept of vochtinbrengende crèmes die toevoegingsmiddelen bevatten tijdens de screeningperiode of tijdens het onderzoek. Patiënten kunnen stabiele doses van vochtinbrengende crèmes op recept of vochtinbrengende crèmes met toevoegingsmiddelen blijven gebruiken, als dat is begonnen vóór het screeningbezoek. Reddingsbehandeling Dosis/Route/Schema: Als het medisch noodzakelijk is (dat wil zeggen, voor controle onaanvaardbare AD-symptomen), kan een reddingsbehandeling voor AD worden geleverd aan onderzoekspatiënten naar inzicht van de onderzoeker. Indien mogelijk moeten onderzoekers proberen de eerste stap van de reddingstherapie te beperken tot hoog potent TCS en alleen escaleren naar systemische medicijnen bij patiënten die niet adequaat reageren na ten minste 7 dagen van topische behandeling. Onderzoekers moeten elke poging ondernemen om werkzaamheids- en veiligheidsbeoordelingen uit te voeren (bijvoorbeeld ziekte-ernstscores, veiligheidslabs) onmiddellijk vóór elke toediening van een reddingsbehandeling. Een ongepland bezoek kan hiervoor worden gebruikt, indien nodig.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E9.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777

Tarrytown, NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, NY 10591
US

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)

1. Man of vrouw, 18 jaar of ouder
2. Ernstige, chronische AD (according to American Academy of Dermatology Consensus Criteria [Eichenfield 2014])
3. EASI score ≥ 20 tijdens screening en baseline visites
4. IGA score ≥ 3 (op de 0 tot 4 IGA schaal) tijdens screening en baseline visites
5. $\geq 10\%$ lichaamsoppervlak \times body surface area (BSA) \times aangetast door of AD tijdens screening en baseline visites
6. Gedocumenteerde recente geschiedenis (binnen 6 maanden voor screening visite) van een inadequate reactie op behandeling met TCS
7. Heeft een stabiele dosis van een verzachtende crème \times topical emollient (moisturizer) \times 2x daags toegepast, voor tenminste 7 opeenvolgende dagen onmiddellijk voor de baseline visite.
8. Gedocumenteerde geschiedenis door een arts van een van beide:
 - A. Geen eerdere blootstelling CSA en momenteel geen kandidaat voor CSA behandeling als gevolg van:
 - * medische contra-indicaties (bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie medicijnen), of

- * gebruik van verboden co-medicatie (bijvoorbeeld statines, digoxine, macroliden, barbituraten, anti-epilepsie, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, diuretica, angiotensine-converting-enzymremmers, Sint-Janskruid, etc), of
- * verhoogde gevoeligheid voor CSA-geïnduceerde nierbeschadiging (verhoogde creatinine) en leverschade (verhoogde functie testen), of
- * verhoogd risico op ernstige infecties, of
- * overgevoeligheid voor CSA werkzame stof of hulpstoffen,

OF

B. Eerder zijn blootgesteld aan CSA, CSA en de behandeling mag niet worden voortgezet of hernieuwd te wijten aan:

- * intolerantie en / of onaanvaardbare toxiciteit (bijvoorbeeld verhoogd creatinine, verhoogde leverfunctietesten, ongecontroleerde hypertensie, paresthesie, hoofdpijn, misselijkheid, hypertrichosis, etc), of
- * onvoldoende respons OP CSA (gedefinieerd als flare van AD op CSA toelopend na maximaal 6 weken van hoge doses [5 mg / kg / dag] tot onderhoudsdosering [2 tot 3 mg / kg / dag] of flare na minimaal van 3 maanden onderhoudsdosis). Flare wordt gedefinieerd als toename van tekenen en / of symptomen die leiden tot escalatie van therapie, die een verhoging van de dosis, de overstap naar een hogere potentie klasse van TCS, of het begin van een systemische niet-steroïdale immunosuppressieve geneesmiddelen kunnen zijn. Of
- * vereiste voor CSA in doses > 5 mg / kg / dag, of een duur langer dan beschreven in de voorschrijfinformatie (> 1 jaar).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelname aan een eerdere dupilumab klinische studie
2. De behandeling met een experimenteel geneesmiddel binnen 8 weken of minder dan 5 halfwaardetijden (indien bekend), als dat langer is, voor het screenings bezoek
3. Overgevoeligheid en / of intolerantie voor corticosteroiden of andere bestanddelen in het TCS product wat gebruikt wordt in deze studie
4. Systemische CSA, systemische corticosteroiden of phototherapy binnen 4 weken voorafgaand aan screening, en azathioprine [AZA], methotrexate [MTX], mycophenolate mofetil [MMF], or Janus kinase [JAK] inhibitors binnen 8 weken voorafgaand aan screening
5. Behandeling met TCI binnen 1 week voor screening
6. Behandeling met biologische middelen als volgt:
 - * Cel-aantastende stoffen, waaronder maar niet beperkt tot rituximab: binnen 6 maanden voor screening, of totdat aantal lymfocyten weer normaal, als dat langer is
 - * Andere biologics: binnen 5 halfwaardetijden (indien bekend) of 16 weken voorafgaand aan screening, als dat langer is
7. Regelmatig gebruik (meer dan 2 keer per week) van een zonnebank cabine / salon binnen 4 weken na screening
8. Behandeling met een live (verzwakt) vaccin binnen 12 weken voor screening
9. Actieve chronische of acute infectie die behandeling moet worden met systemische antibiotica, antivirale middelen, antiparasitaire, antiprotozoaire of antischimmelmiddelen binnen 2 weken voor screening; of oppervlakkige huidinfecties binnen 1 week voor screening.

OPMERKING: patiënten kunnen niet eerder dan 2 weken nadat de besmetting over is opnieuw worden gescreend

10. Bekende of vermoede voorgeschiedenis van immunosuppressie, met inbegrip van de geschiedenis van invasieve opportunistische infecties (bijvoorbeeld tuberculose [TB], histoplasmose, listeriose, coccidioidomycose pneumocystose, aspergillose), ondanks infectie resolutie; of ongewoon frequente, terugkerende of langdurige infecties, per onderzoeker oordeel

11. Aanwezigheid van 1 van de volgende criteria TB:

- a) Een positieve tuberculine huidtest bij screening bezoek
- b) Een positief bloed QuantiFERON®-TB of T-Spot test bij screening bezoek
- c) Thoraxfoto (posterior-anterior en lateraal views) bij de screening of binnen 3 maanden voor screening bezoek (radiologie verslag moet beschikbaar zijn) met de resultaten in overeenstemming met eerdere tuberculose-infectie (inclusief maar niet beperkt tot apicaal littekens, apicaal fibrose, of meervoudige verkalkt granuloma). Dit geldt niet voor niet-verkazende granuloom.

OPMERKING: Elk van deze 3 TB tests zullen op een land per land basis worden uitgevoerd volgens de lokale richtlijnen alleen indien vereist door regulerende instanties of ethiek boards.

12. Geschiedenis van humaan immunodeficiëntie virus (HIV) infectie of HIV-positieve serologie bij screening

13. Positieve hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis B kern antilichaam (Ab HBc) of hepatitis-C-antilichaam (HCV Ab) tijdens het screeningsbezoek.

Onderzoeksofzet

Opzet

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

Deelname

| | |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland | |
| Status: | Werving gestopt |
| (Verwachte) startdatum: | 25-04-2016 |

Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: dupilumab
Generieke naam: REGN668/SAR231893

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

| | |
|---------------------|------------------------|
| Datum: | 21-04-2016 |
| Soort: | Amendement |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO | |
| Datum: | 13-07-2016 |
| Soort: | Amendement |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO | |
| Datum: | 16-08-2016 |
| Soort: | Amendement |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO | |
| Datum: | 22-09-2016 |
| Soort: | Amendement |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO | |
| Datum: | 26-09-2016 |
| Soort: | Amendement |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO | |
| Datum: | 24-01-2017 |
| Soort: | Amendement |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO | |
| Datum: | 08-03-2017 |
| 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 | EUCTR2015-002653-35-NL |
| CCMO | NL55127.028.15 |