

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelle groep multicenter-onderzoek om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van tralokinumab monotherapie te evalueren bij adolescente proefpersonen met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD) die kandidaat zijn voor systemische therapie.

Gepubliceerd: 17-08-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstelling: Om de werkzaamheid van subcutane (SC) toediening van tralokinumab vergeleken met placebo te evalueren bij de behandeling van adolescente proefpersonen (leeftijd 12 tot

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46038

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tralokinumab monotherapie voor adolescente proefpersonen ECZTRA 6

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

atopische dermatitis, eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TFS Trial Form Support BV

Overige ondersteuning: LEO Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescenten, atopische dermatitis, monotherapie, tralokinumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Score op de IGA-schaal (Investigator Global Assessment) van 0 (schoon) of 1

(bijna schoon) in week 16.1

* Minimaal 75% reductie in eczeemgebied en ernstindex (EASI75) op week 16.2

Secundaire uitkomstmaten

Ernst en omvang van AD

* Verandering in de SCORAD-score (Scoring Atopic Dermatitis) van baseline tot

week 16.3

Jeuk

* Afname met ten minste 4 van de NRS-score (Numeric Rating Scale) voor

adolescente pruritus (wekelijks gemiddelde) van baseline tot week 16.4

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

* Verandering in de CDLQI-score (Dermatology Life Quality Index) van kinderen

van baseline tot week 16.5

* Aantal bijwerkingen.

* Aanwezigheid van antilichamen tegen geneesmiddelen

(ja/nee).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AD is een chronische inflammatoire huidziekte die vaker voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen. Er is een duidelijke medische behoefte aan meer effectieve en veilige behandelingen voor matige tot ernstige AD in de pediatrische leeftijdsgroepen, omdat de huidige immunosuppressieve medicatie, zoals cyclosporine, methotrexaat en azathioprine, geassocieerd zijn met toxiciteit op de lange termijn. TCS, vooral die met een hoge potentie, zijn geassocieerd met een aantal lange-termijn veiligheidsproblemen, waaronder de systemische effecten van geabsorbeerde corticosteroïden zoals adrenale suppressie, slechte groei, hypertensie, hyperglykemie, insulineresistentie en staar, evenals lokale huidschade en atrofie. Deze veiligheidsproblemen zijn groter bij pediatrische patiënten, van wie wordt verwacht dat de grotere lichaamsoppervlak-tot-gewicht-verhouding de percutane absorptie verhoogt. Bovendien wordt vastgesteld dat AD een aanzienlijke morbiditeit veroorzaakt en een ernstige invloed heeft op het psychisch welbevinden en de kwaliteit van leven bij kinderen.

Ook om te voldoen aan de wettelijke vereisten van de US Pediatric Research Equity Act (PREA), de EU-verordening betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en de International Council for Harmonization (ICH) E11 (richtlijn over het klinisch onderzoek van geneesmiddelen bij pediatrische patiënten), doet Leo Pharma er alles aan om een studie met tralokinumab uit te voeren bij adolescente proefpersonen met AD, in de leeftijd van 12 tot <18 jaar. Daarom maakt de huidige studie deel uit van het pediatrische klinische ontwikkelingsprogramma van tralokinumab voor AD, waarbij de werkzaamheid en veiligheid van tralokinumab monotherapie wordt onderzocht bij adolescenten met matige tot ernstige AD die onvoldoende reageren op lokale therapieën. Bovendien is het onderzoek bedoeld om informatie te verkrijgen over de farmacokinetiek van tralokinumab in deze populatie en om de doses voor een PK / veiligheidsonderzoek bij jongere kinderen (2 tot <12 jaar) te selecteren. Op basis van input van het Pediatric Committee (PDCO) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), zullen 2 doses tralokinumab in deze studie worden geëvalueerd om te beoordelen of 300 mg of 150 mg tralokinumab de optimale dosis zou zijn in de adolescente populatie.

Het primaire doel van deze studie is om te evalueren of tralokinumab effectievere controle geeft op de huidverschijnselen van AD dan placebo. Daarnaast zijn ook secundaire eindpunten opgenomen die betrekking hebben op symptoomscores en mate van AD (SCORAD), jeukgerelateerd slaapproblemen en jeukzwaarte en op gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) met betrekking tot AD. Als een verkennend onderdeel zal de huidige studie ook biomarkers onderzoeken die gerelateerd zijn aan AD, huidbarrièrefunctie (in een subgroep van patiënten), huidmicrobiologie en de mogelijke impact van tralokinumab daarop.

Aangezien AD een chronische ziekte is die een langdurige behandeling vereist, is het ook relevant om de werkzaamheid van tralokinumab als onderhoudsbehandeling te beoordelen. Na de eerste behandelingsperiode van 16 weken, zal de studie 2 verschillende behandelingsopties voor onderhoudstherapie evalueren, dat wil zeggen elke 2 (Q2W) of elke 4 weken (Q4W) doseren. Als zodanig zal dit onderzoek bijdragen tot de karakterisering van het voordeel / risicoprofiel van tralokinumab in de adolescentie populatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Om de werkzaamheid van subcutane (SC) toediening van tralokinumab vergeleken met placebo te evalueren bij de behandeling van adolescentie proefpersonen (leeftijd 12 tot <18 jaar) met matige tot ernstige AD.

Secundaire doelstellingen:

Om de werkzaamheid van tralokinumab op de ernst en mate van AD, jeuk en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven te evalueren in vergelijking met placebo

Om de veiligheid, immunogeniciteit en verdraagbaarheid van SC-toediening van tralokinumab vergeleken met placebo te onderzoeken bij gebruik bij de behandeling van adolescentie proefpersonen (leeftijd 12 tot <18 jaar) met matige tot ernstige AD.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van 2 tot 6 weken (week 6/ 2 tot 0), een eerste behandelingsperiode van 16 weken (week 0 tot 16), een onderhoudsbehandelingsperiode van 36 weken (week 16 tot 52) en een 14 weken durende follow-upperiode voor het beoordelen van de veiligheid (week 52 tot 66).

Initiële behandelingsperiode

De proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1: 1 om elke twee weken (Q2W) meerdere SC-doses tralokinumab 300 mg, tralokinumab 150 mg of placebo te krijgen na een oplaaddosis (dubbele dosis in vergelijking met de gerandomiseerde dosis) op dag 0 (baseline). Randomisatie wordt gestratificeerd naar regio en ernst van de aandoening bij baseline (volgens

IGA).

Onderhoudsbehandelingsperiode

Proefpersonen met een klinische respons* in week 16 (bereikt zonder gebruik van een reddingsbehandeling van week 2 tot week 16) zullen doorgaan met onderhoudsbehandeling die kan duren tot week 52 (met de laatste dosis onderzoeksmedicijn [IMP] gegeven in week 50). De behandeling tijdens de onderhoudsbehandelingsperiode zal afhangen van het regime dat werd ontvangen in de initiële behandelingsperiode, zoals hieronder beschreven. * Klinische respons is gedefinieerd als IGA van 0 of 1 of EASI75.

Patiënten die in de initiële behandelingsperiode zijn gerandomiseerd naar tralokinumab, zullen 1: 1 opnieuw worden gerandomiseerd (in de gerandomiseerde dosis) tijdens de onderhoudsbehandeling. Re-randomisatie zal gestratificeerd worden per regio en IGA-respons op week 16 (IGA 0/1 of IGA > 1).

Proefpersonen die initieel willekeurig zijn ingedeeld in tralokinumab 300 mg, zullen ofwel:

- * Tralokinumab 300 mg Q2W.

- * Tralokinumab 300 mg elke 4 weken (Q4W): afwisselende dosistoedieningen van tralokinumab 300 mg of placebo.

Proefpersonen die initieel willekeurig zijn ingedeeld in tralokinumab 150 mg, zullen ofwel:

- * Tralokinumab 150 mg Q2W.

- * Tralokinumab 150 mg Q4W: afwisselende dosistoedieningen van tralokinumab 150 mg of placebo.

Patiënten die in de eerste behandelingsperiode naar placebo werden gerandomiseerd, zullen placebo Q2W krijgen tijdens de onderhoudsbehandeling.

Overdracht naar behandeling met open label

Proefpersonen zonder klinische respons in week 16 en patiënten die van week 2 tot week 16 een reddingsbehandeling hebben gehad, worden overgezet naar weekbehandeling (tralokinumab 300 mg Q2W met optioneel gebruik van lokale corticosteroïden [TCS]) in week 16, indien dit passend wordt geacht door de onderzoeker.

Tijdens de onderhoudsbehandelingsperiode kunnen proefpersonen worden overgezet van onderhoudsbehandeling op open-labelbehandeling (tralokinumab 300 mg Q2W met optioneel gebruik van TCS) als ze aan een van de onderstaande criteria voldoen en als de onderzoeker dit nodig acht:

- * Proefpersonen met IGA = 0 in week 16: IGA van ten minste 2 en het bereiken van EASI75 gedurende ten minste een periode van 4 weken (d.w.z. gedurende 3 opeenvolgende bezoeken).

- * Proefpersonen met IGA = 1 in week 16: IGA van ten minste 3 en het bereiken van EASI75 gedurende ten minste een periode van 4 weken (d.w.z. gedurende 3 opeenvolgende bezoeken).

- * Proefpersonen met IGA >1 in week 16: het niet bereiken van EASI75 gedurende ten minste een periode van 4 weken (d.w.z. meer dan 3 opeenvolgende bezoeken).
- * Proefpersonen die een reddingsbehandeling krijgen (vanaf week 16 of later).

Overdracht naar open-labelbehandeling kan plaatsvinden bij elk bezoek vanaf week 16 terwijl de proefpersoon zich in de onderhoudsbehandelingsperiode bevindt.

Veiligheids-follow-up periode

Na voltooiing van de behandelingsperioden (in week 52) of stopzetting van de IMP gaan de proefpersonen 14 weken lang in de veiligheidscontrole om de veiligheid en immunogeniciteit te beoordelen. Tijdens de follow-up mogen proefpersonen de standaard AD-zorg ontvangen (met uitzondering van biologische therapieën) naar keuze van de onderzoeker (indien nodig gebruik [indien nodig]).

Achtergrondbehandeling

Alle proefpersonen gebruiken gedurende ten minste 14 dagen voor de randomisatie tweemaal daags (of vaker, indien nodig) een hydraterend product en gaan gedurende het hele onderzoek (met inbegrip van de veiligheids-follow-up) door met deze behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tralokinumab > Tralokinumab is een menselijk recombinant monoklonaal antilichaam van de immunoglobuline G4 (IgG4)-subklasse dat specifiek bindt aan humaan interleukine (IL) 13 en de interactie met de IL-13-receptoren blokkeert. > Werkzame stof: tralokinumab. > Doseringsvorm: oplossing (in voorgevulde injectiespuit, vulvolume 1,0 ml). > Concentratie: 150 mg/ml. > Dosis: initiële laaddosis van 600 mg of 300 mg, vervolgens 300 mg of 150 mg elke tweede week. > Wijze van toediening: SC-toediening. Placebo > Placebo bevat dezelfde excipiënten in dezelfde concentratie die alleen tralokinumab missen.

Inschatting van belasting en risico

Tralokinumab is een nieuwe biologische therapie die wordt onderzocht voor de behandeling van matig-tot-ernstige AD in zowel de volwassenen als bij kinderen. Op basis van de voordelen bij de behandeling van AD gerapporteerd met dupilumab, een monoklonaal antilichaam dat de effecten van IL-4 en IL-13 blokkeert door zich te richten op een gemeenschappelijke receptor-subeenheid (13, 32-34), is er een redelijke verwachting dat tralokinumab een effectieve behandeling zal zijn voor matige tot ernstige AD.

Tralokinumab heeft reeds werkzaamheid aangetoond bij matige tot ernstige AD en het bewijs is besproken in Sectie 5.2 van het protocol, en ondersteunt verder de hypothese dat tralokinumab mogelijk effectief is voor patiënten met AD. Een belangrijk aspect van de baten / risicobeoordeling is het

veiligheidsprofiel van tralokinumab bij AD, astma, colitis ulcerosa, idiopathische pulmonaire fibrose en in onderzoeken met gezonde proefpersonen. Tijdens een uitgebreid klinisch ontwikkelingsprogramma voor astma werd geen veiligheidsprobleem vastgesteld met het gebruik van tralokinumab en tralokinumab werd goed verdragen. Het AE-profiel voor tralokinumab was vergelijkbaar met dat voor placebo in gecontroleerde klinische onderzoeken. De reacties op de injectieplaats waren over het algemeen mild en er zijn ADA's waargenomen bij zeer weinig patiënten die tot maximaal een jaar aan tralokinumab zijn blootgesteld; neutraliserende antilichamen zijn niet verhoogd. Er zijn een aantal theoretische potentiële risico's geïdentificeerd die worden beschreven in de huidige versie van de Investigator's Brochure, met inbegrip van overgevoeligheidsreacties, immuuncomplexziekte, ernstige infecties, maligniteiten en interferentie met reproductieve functie. In deze studie zijn maatregelen getroffen om deelnemende patienten als volgt te beschermen:

- * Nauwgezette monitoring van personen tijdens de studie met visites elke 2 weken tijdens de behandelingsperiode zoals beschreven in het schema van de studieprocedures (Protocol Sectie 4).
 - * Nauwgezette monitoring van patiënten tijdens de postdoseringsperiode (bij de eerste 3 IMP-doseringsbezoeken in de initiële behandelingsperiode en bij open-labelbehandeling) als een voorzorgsmaatregel tegen overgevoeligheidsreacties (nadere details worden gegeven in Protocol Sectie 11.4.1).
 - * Monitoring van personen voor klinische manifestaties die mogelijk geassocieerd zijn met de ontwikkeling van specifieke antilichamen tegen tralokinumab (d.w.z. immuuncomplexziekte).
 - * Uitsluiting van personen met onbehandelde systemische worminfecties of patiënten die niet hebben gereageerd op standaardbehandeling (neutralisatie van IL-13 zou in theorie een verslechtering van parasitaire besmetting kunnen veroorzaken, met name preventie van uitzetting van gastro-intestinale wormen (helminthen) [35]).
 - * Uitsluiting van personen met een voorgeschiedenis van tuberculose die behandeling nodig hebben binnen 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
 - * Uitsluiting van personen met een voorgeschiedenis van een klinisch significante infectie (gedefinieerd als een systemische of ernstige huidinfectie die parenterale antibiotica, antivirale of antischimmelmiddelen vereist, zie Protocol Rubriek 8.3) binnen 4 weken voorafgaand aan de basislijn, die, naar de mening van de medische expert van de onderzoeker of sponsor, kan de veiligheid van het onderwerp tijdens de proef in gevaar brengen.
- Concluderend, eerdere klinische ervaring met tralokinumab vertoont geen grote veiligheids- of tolerantieproblemen en gepaste maatregelen zijn in deze studie ingesteld om proefpersonen te beschermen tegen mogelijke risico's die eerder zijn geïdentificeerd en om elk onderwerp van nabij te volgen. Het huidige voordeel / risicoprofiel wordt als gunstig beschouwd en ondersteunt de toediening van tralokinumab om de doelstellingen van deze studie te bereiken.

Contactpersonen

Publiek

TFS Trial Form Support BV

Hogeweg 35-h
Zaltbommel 5301 LJ
NL

Wetenschappelijk

TFS Trial Form Support BV

Hogeweg 35-h
Zaltbommel 5301 LJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Leeftijd 12 tot 17.
- * Diagnose AD volgens de criteria van Hanifin en Rajka (1980) voor AD.
- * Voorgeschiedenis van AD gedurende *1 jaar.
- * Voorgeschiedenis van lokale corticosteroïden (TCS; Europa: Klasse 3 of hoger; VS: Klasse 4 of lager) en/of lokale calcineurineremmer (TCI) mislukte behandeling of personen voor wie deze lokale AD-behandelingen medisch niet raadzaam zijn.
- * AD op *10% van het lichaamsoppervlak bij screening en baseline

* Stabiele dosis hydraterend product tweemaal daags (of vaker, indien nodig) gedurende ten minste 14 dagen vóór randomisatie.
Ondertekend toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Actieve dermatologische aandoeningen die de diagnose AD kunnen vertroebelen
- * Gebruik van zonnebank of lichttherapie korter dan 6 weken vóór randomisatie
- * Behandeling met systemische immunosuppressiva/immunomodulerende middelen en/of systemische corticosteroïden korter dan 4 weken vóór randomisatie
- * Behandeling met TCS, TCI of topische fosfodiësterase-4 (PDE-4)-remmer korter dan 2 weken vóór randomisatie.
- * Behandeling met een in de handel gebracht biologisch geneesmiddel (d.w.z. immunoglobuline, anti-immunoglobuline E), met inbegrip van dupilumab of biologische onderzoeksgeneesmiddelen.
- * Actieve huidinfectie korter dan 1 week vóór randomisatie.
- * Klinisch significante infectie korter dan 4 weken vóór randomisatie.
- * Een worminfectie korter dan 6 maanden vóór de datum waarop geïnformeerde toestemming wordt verkregen.
- * Tuberculose die moet worden behandeld, korter dan 12 maanden vóór screening.
- * Bekendheid met een primaire immunodeficiëntieaandoening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-01-2019
Aantal proefpersonen: 25
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: tralokinumab
Generieke naam: N.v.t.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

EUCTR2017-005143-33-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT03526861

NL65690.042.18