

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van tralokinumab in combinatie met topische corticosteroiden (TCS) bij proefpersonen met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD) die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Gepubliceerd: 24-01-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling: Aantonen dat tralokinumab in combinatie met TCS superieur is aan placebo in combinatie met TCS voor de behandeling van matige tot ernstige AD. Secundaire doelstellingen: Een evaluatie uitvoeren van de werkzaamheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46483

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ECZTRA 3

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: atopische dermatitis, blaren, eczeem, huidaandoening

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Score op de IGA-schaal (Investigator Global Assessment) van 0 (gaaf) of 1 (bijna gaaf) in week 16.
- * Een afname van ten minste 75% van de EASI-score (Eczema Area Severity Index) ten opzichte van baseline (EASI75) in week 16.

Secundaire uitkomstmaten

- * Verandering in de SCORAD-score (Scoring Atopic Dermatitis) van baseline tot week 16.
- * Afname met ten minste 4 van de NRS-score (Numeric Rating Scale) voor ergste dagelijkse pruritus (wekelijks gemiddelde) van baseline tot week 16.
- * Verandering in de DLQI-score (Dermatology Life Quality Index) van baseline tot week 16.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De aanbevolen behandelingen bij atopische dermatitis zijn topische

behandelingen, waarvan topische corticosteroïden de belangrijkste zijn. Helaas zijn topische corticosteroïden en topische calcineurineremmers (TCI's) slechts beperkt werkzaam bij patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis. Topische corticosteroïden en niet-biologische systemische therapieën (zoals ciclosporine en azathioprine) worden bij langdurig gebruik alle in verband gebracht met toxiciteiten (*16-*18). Het recentelijk goedgekeurde biologische agens dupilumab vertoont een acceptabele verhouding tussen de voordelen en risico's tijdens klinisch onderzoek waarbij proefpersonen met matige tot ernstige atopische dermatitis werden onderzocht. Er is echter slechts beperkt ervaring met het langetermijngebruik van dupilumab in de post-marketingsetting. Het doel van dit fase 3-onderzoek is bewijs te leveren voor de werkzaamheid en veiligheid van tralokinumab in combinatie met topische corticosteroïden bij de behandeling van proefpersonen met matige tot ernstige atopische dermatitis die onvoldoende onder controle is met topische behandelingen. Dergelijke proefpersonen zijn kandidaten voor systemische therapie.

Aangezien topische corticosteroïden de belangrijkste pijler vormen van de farmacologische behandeling van atopische dermatitis, zouden vele patiënten tralokinumab kunnen gebruiken in combinatie met topische corticosteroïden. Dit onderzoek is bedoeld om te informeren over de behandeling en het onderhoud bij gelijktijdig gebruik van tralokinumab en topische corticosteroïden. Na een initiële behandelperiode van 16 weken worden tijdens het onderzoek 2 verschillende behandelopties beoordeeld voor een aanvullende periode van 16 weken onderhoudstherapie tijdens de vervolgbehandelingsperiode (tralokinumab 300 mg elke 2 weken en 300 mg elke 4 weken).

De primaire doelstelling van dit onderzoek is aan te tonen dat tralokinumab in combinatie met topische corticosteroïden een effectievere controle van de huidmanifestaties van atopische dermatitis biedt dan placebo in combinatie met topische corticosteroïden. Tijdens dit onderzoek wordt beoordeeld welk percentage van de proefpersonen een IGA-score van 0 (gaaf) of 1 (bijna gaaf) bereikt en het percentage proefpersonen dat een vermindering van minimaal 75% van de EASI-score (EASI75) bereikt tegen week 16, met als secundaire eindpunten de symptoomscores en de mate van atopische dermatitis (SCORAD), de ernst van de jeuk en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) in verband met de atopische dermatitis.

Op deze wijze draagt het onderzoek bij aan het verder uitwerken van het baten-risicoprofiel van tralokinumab.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Aantonen dat tralokinumab in combinatie met TCS superieur is aan placebo in combinatie met TCS voor de behandeling van matige tot ernstige AD.

Secundaire doelstellingen:

Een evaluatie uitvoeren van de werkzaamheid van tralokinumab in combinatie met TCS voor de ernst en mate van AD, jeuk en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit ten opzichte van placebo in combinatie met TCS.

De veiligheid beoordelen van tralokinumab in combinatie met TCS bij gebruik ter

behandeling van matige tot ernstige AD gedurende 32 weken

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 vervolgbehandelperiode van 16 weken (week 16 tot 32) en een 14 weken durende follow-upperiode zonder behandeling voor het beoordelen van de veiligheid (week 32 tot 46).

De proefpersonen krijgen door middel van randomisatie in een verhouding van 2:1 een van de volgende behandelingen toegewezen: meerdere subcutane (SC) doses tralokinumab (300 mg) of placebo om de 2 weken (Q2W), volgend op een oplaaddosis van 600 mg op dag 0 (of 4 ml placebo). Randomisatie wordt gestratificeerd naar regio en ernst van de aandoening bij baseline.

In week 16 gaan de proefpersonen door met de vervolgbehandeling, die loopt tot week 32 (de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend in week 30).

De behandeling tijdens de vervolgbehandelperiode is afhankelijk van het toegewezen doseringsschema in de eerste behandelingsperiode en van de klinische respons van de proefpersoon in week 16 (gedefinieerd als een IGA-score van 0 of 1 op een 5 puntsschaal van 0 (gaaf) tot 4 (ernstig), of EASI75).

De proefpersonen die bij randomisatie in de eerste behandelingsperiode tralokinumab toegewezen hebben gekregen en die in week 16 een klinische respons hebben, worden door middel van randomisatie in een verhouding van 1:1 opnieuw toegewezen aan een van de volgende onderhoudsdoseringsschema's Q2W, gestratificeerd naar regio en IGA-respons in week 16 (IGA 0/1 of IGA > 1):

- * Tralokinumab 300 mg Q2W.

- * Afwisselende dosistoedieningen van tralokinumab 300 mg en placebo (tralokinumab Q4W).

De proefpersonen die bij randomisatie in de eerste behandelingsperiode placebo toegewezen hebben gekregen en die in week 16 een klinische respons vertonen, krijgen in de vervolgbehandelperiode placebo Q2W. De proefpersonen in de groep met tralokinumab en de groep met placebo die in week 16 geen respons vertonen, krijgen tralokinumab 300 mg Q2W.

De primaire eindpunten worden beoordeeld in week 16 en de eindbeoordeling van de werkzaamheid vindt plaats in week 32.

Vanaf dag 0 (baseline) mogen alle proefpersonen beginnen met het eenmaal daags behandelen van laesionele huid met een aan hen geleverde TCS. Hiermee mogen ze doorgaan zolang als nodig is tijdens de behandelingsperiode. Het gebruik van de TCS wordt gedurende het hele onderzoek gevolgd.

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 veiligheidsfollow-up) door met deze behandeling. Op laesionele huid mogen hydraterende producten alleen worden aangebracht op een moment waarop geen TCS wordt aangebracht. Op plaatsen die niet met TCS worden behandeld, mogen de hydraterende producten altijd worden aangebracht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tralokinumab (humaan, recombinant, monoklonaal antilichaam tegen IL 13) 150 mg/ml oplossing voor SC injectie in een voorgevulde spuit met accessoires, 1,0 ml vulvolume. Elke kit bevat 1 spuit. Placebo Placebo-oplossing voor SC injectie in een voorgevulde spuit met accessoires, 1,0 ml vulvolume. Elke kit bevat 1 spuit.

Inschatting van belasting en risico

Er is een on vervulde medische behoefte aan nieuwe behandelingen die kunnen worden ingezet bij patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD) omdat de huidige immunosuppressieve geneesmiddelen zoals ciclosporine, methotrexaat en azathioprine in verband gebracht zijn met toxiciteit op lange termijn. Hoewel dupilumab bij atopische dermatitis een acceptabele verhouding tussen de voordelen en risico's vertoont in klinische onderzoeken, zijn de werkzaamheid op de lange termijn en de veiligheidservaring met dupilumab op dit moment beperkt.

Voor tralokinumab is de werkzaamheid bij zowel patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis als bij patiënten met ernstige astma reeds aangetoond tijdens fase 2-onderzoeken. Tralokinumab vertoonde een acceptabel veiligheidsprofiel bij atopische dermatitis, astma, colitis ulcerosa, idiopathische pulmonale fibrose en tijdens onderzoeken met gezonde proefpersonen. Het in rubriek 5.2 besproken bewijs ondersteunt de hypothese dat patiënten met atopische dermatitis baat kunnen hebben bij behandeling met tralokinumab.

In de klinische onderzoeken die tot nu toe zijn voltooid, werd tralokinumab goed verdragen. Er zijn een aantal theoretische potentiële risico's naar voren gekomen die worden beschreven in de huidige versie van het onderzoekersdossier, waaronder overgevoeligheidsreacties, immuuncomplexziekten, ernstige infecties, maligniteiten en verstoring van de voortplanting. Bij dit onderzoek zijn de volgende maatregelen genomen om de deelnemende proefpersonen te beschermen:

- * De proefpersonen worden tijdens dit onderzoek nauwkeurig gemonitord doordat zij tijdens de behandelperiode elke 2 weken een onderzoeksbezoek afleggen (zie het schema met procedures in rubriek 4).
- * Als voorzorgsmaatregel tegen overgevoeligheidsreacties worden de proefpersonen worden ook nauwkeurig gemonitord tijdens de periode na de dosering, bij de eerste 3 bezoeken met doses onderzoeksgeneesmiddel tijdens de initiële behandelperiode (d.w.z. in week 0, 2 en 4) en na de her-randomisatie (d.w.z. in week 16, 18 en 20) (voor meer informatie, zie rubriek 9.1.3.1).
- * De proefpersonen worden gecontroleerd op klinische manifestaties die in verband kunnen worden gebracht met de ontwikkeling van specifieke antilichamen voor tralokinumab (d.w.z. een immuuncomplexziekte).
- * Exclusie van proefpersonen met onbehandelde systemische wormbesmetting of proefpersonen zonder respons op de standaardbehandeling. Het neutraliseren van IL 13 kan in theorie een verergering van de parasitaire aandoening veroorzaken, met name preventie van de expulsie van wormen in het maag-darmkanaal (*19).

- * Exclusie van proefpersonen met een geschiedenis van tuberculose waarvoor behandeling nodig was, korter dan 12 maanden vóór het screeningsbezoek.
- * Exclusie van proefpersonen met een geschiedenis van een klinisch significante infectie (gedefinieerd als een systemische of ernstige huidinfectie waarvoor parenterale antibiotica, antivirale of antischimmelmedicatie nodig is, zie rubriek *8.3) korter dan 4 weken vóór baseline die, naar het oordeel van de onderzoeker of de medisch deskundige van de sponsor, de veiligheid van deze proefpersoon in het onderzoek in gevaar zou kunnen brengen.

Samenvattend toont eerder klinisch onderzoek met tralokinumab geen grote veiligheids- of verdraagbaarheidskwesties aan en zijn er tijdens dit onderzoek afdoende maatregelen genomen om de proefpersonen te beschermen tegen de mogelijke risico's die eerder zijn geïdentificeerd. Bovendien worden alle proefpersonen nauwlettend gemonitord. De huidige verhouding tussen risico's en voordelen is gunstig en ondersteunt de toediening van tralokinumab in combinatie met behandeling met topische corticosteroïden (TCS) met als doel de doelstellingen van dit onderzoek te behalen.

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

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Leeftijd 18 jaar en ouder
 - * Diagnose AD volgens de criteria van Hanifin en Rajka (1980) voor AD
 - * Voorgeschiedenis van AD gedurende * 1 jaar.
- Proefpersonen met een recente voorgeschiedenis van inadequate respons op behandeling met topische medicatie
- * AD op * 10% van het lichaamsoppervlak bij screening en baseline
 - * Een EASI-score * 12 bij screening en 16 bij baseline
 - * Een IGA-score * 3 bij screening en bij baseline
 - * Een NRS-score voor ergste dagelijkse pruritus * 4 in de week vóór baseline
 - * Stabiele dosis hydraterend product tweemaal daags (of vaker, indien nodig) gedurende ten minste 14 dagen vóór randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Proefpersonen voor wie het gebruik van TCS medisch afgeraden wordt, bijv. wegens aanzienlijk bijwerkingen of veiligheidsrisico's naar het oordeel van de onderzoeker
- * 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
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-08-2018
Aantal proefpersonen:	43
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Momentasonfuroaat
Generieke naam:	Momecutan Fettcreme
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tralokinumab
Generieke naam:	NvT

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-002065-21-NL
CCMO	NL64045.091.18