

Een fase 3 extensie onderzoek van DELTA1 en DELTA 2 ter evaluatie van de veiligheid op lange termijn bij een tweemaal daagse behandeling met delgocitinib crème 20 mg/g indien nodig tot 36 weken bij volwassen proefpersonen met chronisch handeczeem (DELTA 3)

Gepubliceerd: 31-05-2021 Laatst bijgewerkt: 04-04-2024

Hoofddoel: Ter evaluatie van de veiligheid op lange termijn bij een tweemaal daagse behandeling met delgocitinib crème 20 mg/g indien nodig. Secundair doel: Ter evaluatie van de werkzaamheid op lange termijn bij een tweemaal daagse behandeling met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51146

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DELTA3

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronisch hand eczeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leo Pharma

Overige ondersteuning: LEO Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch hand eczeem, Delgocitinib, Extensie, Volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal tijdens de behandeling optredende bijwerkingen vanaf baseline tot week 38.

Secundaire uitkomstmaten

- IGA-CHE-score bij elk gepland bezoek vanaf baseline tot week 36.
- IGA-CHE-score van 0 (vrij) of 1 (bijna vrij) bij elk gepland bezoek vanaf baseline tot week 36.
- HECSI-score bij elk gepland bezoek vanaf baseline tot week 36.
- HECSI-75 bij elk gepland bezoek vanaf baseline tot week 36
- HECSI-90 bij elk gepland bezoek vanaf baseline tot week 36.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch handeczeem (CHE) is een ernstige inflammatoire huidaandoening die overal op de handen of polsen voorkomt. In het acute stadium wordt het klinisch gekenmerkt door erytheem, infiltratie, oedeem of blaasjes, en in het chronische stadium door schilfering, kloven en hyperkeratose, en de aandoening kan worden verergerd door bacteriële infecties. Belangrijke symptomen zijn jeuk en pijn,

en de ziekte wordt vaak gekenmerkt door terugval en een slechte prognose. CHE verwijst naar handeczeem dat langer dan 3 maanden aanhoudt of binnen 12 maanden twee keer of vaker terugkeert (1).

De etiologie van handeczeem is meestal multifactorieel en men is het er algemeen over eens dat er geen eenvoudige relaties bestaan **tussen klinische patronen en etiologische diagnoses (2). Er zijn verschillende classificaties voorgesteld (1, 3, 4), maar over het algemeen is men het erover eens dat de meeste

Veel voorkomende subtypes van CHE zijn contactdermatitis (irriterend en allergisch), atopisch handeczeem en hyperkeratotisch eczeem (5). Andere subtypen zijn onder meer acuut recidiverend vesiculair handeczeem en contact-urticaria / eiwitcontactdermatitis (1).

De gerapporteerde prevalentie en incidentie van handeczeem variëren aanzienlijk, afhankelijk van de methodologie bij het verzamelen van gegevens. In een overzicht van gegevens die beschikbaar waren van 1964 tot 2007, bedroeg de prevalentie van handeczeem bij de algemene bevolking ongeveer 4%, de 1-jaarsprevalentie ongeveer 10% en de levenslange prevalentie benaderde 15% (6). In een andere studie van Thyssen et al. (7), meldde ongeveer 7-10% van de patiënten met handeczeem *bijna altijd* symptomen, wat duidt op een chronische toestand van de ziekte. Op basis van gegevens uit 7 onderzoeken was de incidentie van handeczeem 5,5 gevallen / 1000 persoonsjaren met een hogere mediane incidentie bij vrouwen (1). Er zijn verschillende risicofactoren geïdentificeerd, zoals reeds bestaande atopische dermatitis (AD), vrouwelijk geslacht, nat werk en contactallergie (6, 8). De prevalentie van handeczeem verschilt tussen leeftijdsgroepen (6) met een gemiddelde / mediane eerste aanvang in de vroege of midden jaren 20 (9-11). Ongeveer een derde van de mannen en vrouwen meldt echter voor het eerst handeczeem vóór de leeftijd van 20 (12). De sociaaleconomische last van CHE is aanzienlijk. Uit 5 onderzoeken uit 4 landen is gebleken dat de totale maatschappelijke kosten (direct en indirect) tussen \$ 1.924 en \$ 8.212 (opgeblazen tot kosten in 2017) per patiënt per jaar lagen (1, 13-16). CHE wordt in verband gebracht met verhoogd ziekteverzuim (17, 18), evenals baanverlies en verandering van baan (5, 19, 20). Over het algemeen heeft CHE een significant nadelig effect op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), de arbeidsproductiviteit, dagelijkse activiteiten en de kosten van gezondheidszorg (13). Hoewel de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan CHE niet volledig worden begrepen, is een groot aantal cytokine-gemedieerde signaalcascades geïdentificeerd als onderdeel van de pathofysiologie, waaronder cytokinereacties die de Th2-route vertegenwoordigen (IL-4, IL-13), Th22-route (IL-22), Th17-route (IL-17), Th1-route (interferon- γ) en de JAK / STAT-route (janus kinase / signaaltransducer en activator van transcriptie). Omdat de JAK-eiwitten nodig zijn voor het signaleren van de meeste cytokines, vermindert het blokkeren van JAK's de cytokinesignalering en heft daarmee de vicieuze cirkel op die leidt tot de ontwikkeling van CHE (21-23).

CHE is over het algemeen moeilijk te behandelen en presenteert zich met periodes van fakkels en periodes van remissies. Langdurige ziektebeheersing van

CHE kan een reactieve behandeling van opflakkingen en een proactieve behandeling ter voorkoming van opflakkingen vereisen. Behandeling van CHE omvat verschillende strategieën voor ziektebeheer, zoals eliminatie van triggers, algemene huidverzorging en ontstekingsremmende therapie in een stapsgewijze benadering. Algemene huidverzorging in termen van verzachtende middelen wordt veel gebruikt en aanbevolen door artsen, maar de werkzaamheid is schaars (1). Het elimineren van triggers zoals allergenen en irriterende stoffen is een noodzakelijke voorwaarde voor een succesvolle therapie op langere termijn. Topische corticosteroïden (TCS) blijven de steunpilaar van lokale ontstekingsremmende therapie voor handeczeem. Langdurig gebruik van TCS is echter beperkt vanwege bijwerkingen zoals huidatrofie en mogelijke remming van het herstel van de huidbarrière (24). Terwijl milde CHE tot op zekere hoogte kan worden beheerd door eliminatie van triggers, algemene huidverzorging en TCS, is de behandeling van matige tot ernstige CHE omslachtiger. Alitretinoïne (25) is het enige goedgekeurde product dat specifiek is geïndiceerd voor de behandeling van CHE, maar is alleen geïndiceerd voor ernstige CHE die niet reageert op behandeling met krachtige TCS, en is alleen goedgekeurd in Europa en een paar andere landen over de hele wereld. Gezien het gebrek aan goedgekeurde therapieën voor de behandeling van CHE, zijn andere therapeutische opties beperkt tot die welke zijn goedgekeurd voor andere huidziekten met een inflammatoire pathofysiologie. Deze toegepaste behandelingen missen de klinische documentatie voor gebruik bij CHE. Aangezien de momenteel beschikbare behandelingsopties ofwel geen gedocumenteerd behandelingseffect hebben of beperkt zijn door beperkingen van langdurig gebruik vanwege bezorgdheid over de veiligheid (1, 26), is er een grote on vervulde medische behoefte aan nieuwe plaatselijke behandeling.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Ter evaluatie van de veiligheid op lange termijn bij een tweemaal daagse behandeling met delgocitinib crème 20 mg/g indien nodig.

Secundair doel:

Ter evaluatie van de werkzaamheid op lange termijn bij een tweemaal daagse behandeling met delgocitinib crème 20 mg/g indien nodig.

Andere / verkennende doelstellingen:

Onderzoek naar de werkzaamheid, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en arbeidsproductiviteit voor een zo nodige behandeling met tweemaal daagse aanbrenging van delgocitinib crème 20 mg / g.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek duurt in totaal ongeveer 42 weken. Dit omvat een screeningsperiode (tot 4 weken - dezelfde als de laatste 4 weken van het DELTA

2-onderzoek), een behandelingsperiode (36 weken) en een follow-up periode (2 weken).

Screeningsperiode

De screeningsperiode van 4 weken zal dezelfde zijn als de laatste 4 weken van het DELTA 2-onderzoek waaraan de proefpersoon deelneemt. Het screeningsbezoek (bezoek 1) zal idealiter hetzelfde zijn als week 12 in DELTA 2, en de dag waarop de proefpersoon met het onderzoek begint (bezoek 2) zal hetzelfde zijn als week 16 in DELTA 2.

Alle toepasselijke gegevens van deelname aan het DELTA 2-onderzoek, verzameld tijdens de bezoeken van week 12 en week 16, zullen naar dit onderzoek worden overgedragen om te voorkomen dat de van toepassing zijnde beoordelingen opnieuw moeten worden gedaan. Het betreft de volgende beoordelingen van DELTA 2:

- Lichamelijk onderzoek, inclusief hartslag en bloeddruk, uitgevoerd in week 16
- Bloed- en urinetest afgenomen in week 12 en week 16
- ECG (hartfilmpje) uitgevoerd in week 16
- Beoordeling van de ernst van uw handeczeem in week 16

Behandelingsperiode

Als de onderzoeksarts bij bezoek 2 bevestigt dat de proefpersoon aan het onderzoek kan deelnemen, en als de proefpersoon wil deelnemen, zal de ernst van de handeczeem worden beoordeeld.

Als de handeczeem is verdwenen tijdens de eerste 16 weken van deelname aan het DELTA 2-onderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts, zal de proefpersoon geen behandeling starten bij bezoek 2, tenzij de eczeem opnieuw verschijnt. Als de proefpersoon nog eczeem heeft wanneer de proefpersoon aan dit onderzoek begint, brengt de proefpersoon delgocitinib-crème (met een concentratie van 20 mg/g) 's avonds voor het eerst thuis aan. Daarna brengt de proefpersoon delgocitinib-crème 2 keer per dag thuis aan zolang de onderzoeksarts dit nodig acht (niet langer dan 36 weken). Het onderzoekspersoneel zal de proefpersoon instructies geven over hoe delgocitinib-crème aangebracht dient te worden. De ernst van de handeczeem wordt tijdens deze behandelingsperiode beoordeeld.

Follow-up periode

De proefpersonen krijgen hier geen behandelingen. Deze periode duurt 2 weken en eindigt met een follow-up telefoontje (bezoek 12), maar kan indien nodig worden uitgevoerd als een locatiebezoek, 2 weken na het einde van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Naam van IMP: delgocitinib-crème Werkzame stof: delgocitinib Doseringsvorm: crème
Concentratie: 20 mg/g Dosis en wijze van toediening: tweemaal daags lokaal aanbrengen.

Inschatting van belasting en risico

Er is een duidelijke on vervulde medische behoefte aan nieuwe langdurige

therapieën voor personen met matige tot ernstige CHE. De enige momenteel goedgekeurde behandelingsoptie die is geïndiceerd voor patiënten met CHE is alitretinoïne, dat in verband wordt gebracht met belangrijke veiligheidsmaatregelen en alleen geïndiceerd is voor ernstige CHE. Alitretinoïne is alleen goedgekeurd in Europa en een paar landen wereldwijd. Delgocitinib is een lokaal aangebrachte JAK-remmer. Systemische JAK-remmers worden in verband gebracht met mogelijke bijwerkingen en een black box-waarschuwing met betrekking tot het risico op ernstige infecties, maligniteit en trombose. Deze risico's worden niet als relevant beschouwd voor delgocitinib crème vanwege de zeer lage systemische blootstelling die is waargenomen in eerdere onderzoeken met lokaal aangebrachte crème. delgocitinib. Er zijn tot op heden geen belangrijke geïdentificeerde risico's van delgocitinib gedocumenteerd tijdens de algehele niet-klinische en klinische ontwikkeling. Een gedetailleerd overzicht van niet-klinische en klinische gegevens over delgocitinib is beschikbaar in de huidige onderzoekersbrochure (33). Het risico voor proefpersonen in dit onderzoek zal worden geminimaliseerd door te voldoen aan alle geschiktheidscriteria en door nauwlettend klinisch toezicht. Om de veiligheid en het welzijn van proefpersonen die aan dit onderzoek deelnemen te garanderen, zal de veiligheid tijdens het onderzoek worden bewaakt en zijn stopcriteria gedefinieerd (paragraaf 10.2). De procedure voor het afnemen van bloed houdt hetzelfde lage risico in als normaal geassocieerd met deze procedure (d.w.z. infectie, bloeding in het omliggende weefsel en, zeer zelden, ontsteking van de ader of vorming van bloedstolsels). Bloedafname wordt uitgevoerd door gekwalificeerd medisch personeel.

Al met al worden de risico's die gepaard gaan met deelname aan deze klinische studie als laag beschouwd en zullen naar verwachting worden gecompenseerd door het voordeel van een mogelijke toekomstige behandelingsoptie voor CHE. Deelname aan klinische studies kan momenteel in verband worden gebracht met een verhoogd risico en extra uitdagingen als gevolg van de COVID-19 pandemie veroorzaakt door SARS-CoV-2. De voorgestelde studie en behandeling met delgocitinib-crème 20 mg / g zouden proefpersonen met CHE geen verhoogd risico op virale infecties, waaronder SARS-CoV-2, opleveren. Het risico van blootstelling aan geïnfecteerde mensen kan echter niet worden uitgesloten, aangezien de proefpersonen openbare ruimtes kunnen betreden (bv. Pendelen naar de proeflocatie) en aanvullend menselijk contact kunnen hebben (bv. Met personeel van de proeflocatie). Passende risicobeoordelingen en risicobeperkende maatregelen moeten worden overwogen om de proefpersonen en het personeel van de proeflocatie te beschermen en om de integriteit van de onderzoeksgegevens te waarborgen. Zowel EMA (34) en FDA (35) als nationale gezondheidsautoriteiten in Europa hebben nieuwe richtlijnen uitgevaardigd die bedoeld zijn om aanbevelingen te doen voor het uitvoeren van klinische onderzoeken tijdens de COVID-19-pandemie. Gezien de omstandigheden van de mogelijk recidiverende pandemie situatie met betrekking tot de verspreiding van COVID-19 in de toekomst, zal speciale aandacht worden besteed aan de bescherming van proefpersonen die deelnemen aan het onderzoek en het personeel van de site dat betrokken is bij

het onderzoek tegen infectie met SARS-CoV-2, zoals gevraagd door de nieuw uitgegeven EMA-richtlijn. Tijdens het proces zullen de onderzoekers worden vertrouwd om passende maatregelen te nemen om de veiligheid van de individuele proefpersonen te waarborgen in overeenstemming met door de lokale autoriteiten uitgevaardigde preventieve maatregelen. Aangezien deze per land en regio kunnen verschillen, kan er geen algemene instructie van de sponsor worden gegeven over de veiligheid van proefpersonen en de noodzaak om proefbezoeken uit te stellen. In het geval van door de lokale autoriteiten uitgevaardigde preventieve maatregelen, kan de onderzoeker bezoeken ter plaatse omzetten in telefonische of video-consulten. Bij telefonische / videobezoeken kunnen geen beoordelingen van de werkzaamheid door onderzoekers worden uitgevoerd. Daarom, als en alleen als proefpersonen worden verhinderd om bezoeken ter plaatse bij te wonen als gevolg van door de lokale autoriteiten uitgevaardigde preventieve maatregelen, kan een beslissing om een **behandeling met delgocitinib 20 mg / g te starten of te stoppen worden genomen op basis van een telefoon- of videobezoek. Veiligheidsmonitoring blijft een verplichting voor LEO Pharma en het wordt haalbaar geacht om veiligheidsgegevens op afstand te verzamelen (via elektronische communicatie) waar bezoeken ter plaatse niet mogelijk zijn. Andere verzachtende maatregelen zijn onder meer het verzamelen van door de patiënt gerapporteerde uitkomst (PRO) -gegevens via een webgebaseerde oplossing en het verzekeren van de levering van IMP aan de proefpersonen om door de lokale autoriteiten uitgegeven preventieve maatregelen te voorkomen. maatregelen naar aanleiding van de COVID-19 pandemie (zie bijlage 7 voor details).

Contactpersonen

Publiek

Leo Pharma

John M. Keynesplein 5
Amsterdam 1066 EP
NL

Wetenschappelijk

Leo Pharma

John M. Keynesplein 5
Amsterdam 1066 EP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming is verkregen voorafgaand aan enige protocolgerelateerde procedures.
2. De baseline visite in dit extensie onderzoek moet samenvallen met week 16 (einde behandeling) in het hoofdonderzoek.
3. Proefpersonen moeten hebben voldoen aan de geschiktheidscriteria bij screening en baseline in het hoofdonderzoek.
4. Proefpersonen moeten de behandelperiode in het hoofdonderzoek hebben voltooid (te beoordelen op baseline visite in dit extensie onderzoek).
5. De proefpersonen moeten hebben voldaan aan het protocol van de klinische studie in hoofdonderzoek naar tevredenheid van de onderzoeker.
6. Een vrouw die zwanger kan worden * moet een aanvaardbare ** methode van anticonceptie gebruiken gedurende het hele onderzoek tot aan het einde van de behandeling / vroegtijdige beëindiging visite.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die de behandeling met IMP voortijdig stopzetten of een noodbehandeling zijn begonnen in het hoofdonderzoek.
2. Proefpersonen die een bijwerking (AE) ondervonden tijdens deelname aan het hoofdonderzoek, die verdere behandeling met delgocitinib crème 20 mg / g uitsluiten naar het oordeel van de onderzoeker.
3. Elke medische of psychiatrische aandoening die de persoon in gevaar zou kunnen brengen door deelname aan het onderzoek, of die, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt maakt voor het onderzoek.
4. Huidige deelname aan een andere interventionele klinische studie, met

uitzondering van het hoofdonderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-01-2022
Aantal proefpersonen:	29
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Delgocitinib
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2020-002962-15-NL
CCMO	NL76050.018.21