

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van lebrikizumab in combinatie met uitwendig toegepaste corticosteroiden bij volwassenen of adolescenten met matige tot ernstige atopische dermatitis bij wie de aandoening niet adequaat gecontroleerd wordt met ciclosporine of voor wie ciclosporine medisch niet raadzaam is

Gepubliceerd: 11-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Om de werkzaamheid van lebrikizumab te evalueren in vergelijking met placebo bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn met ciclosporine of voor wie ciclosporine medisch niet aan te raden is tot week 16

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52148

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

eczeem, ontsteking van de huid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Almirall

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atopische dermatitis, fase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten dat EASI 75 bereikte ($\geq 75\%$ reductie ten opzichte van baseline in EASI-score) in week 16.

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage patiënten dat IGA 0/1 en 2-punts verbetering bereikte in week 16.
- Percentage patiënten dat een verbetering van 4 punten bereikte Pruritus NRS in week 16.
- % patiënten dat EASI 90 bereikte in week 16.
- % patiënten dat EASI 75, EASI 90 en EASI 50 bereikt (door bezoek tot week 16)
- Wijziging van baseline BSA door bezoek tot week 16
- Verandering van baseline SCORAD door bezoek tot week 16
- Verandering van baseline Pruritus NRS door bezoek tot week 16

- Verandering van slaapverlies bij baseline door
bezoek tot week 16
- Verander van baseline POEM door bezoek tot week 16
- Verandering van baseline DLQI/CDLQI door bezoek tot week 16
- % patiënten met een verbetering van 4 punten DLQI/CDLQI bij bezoek omhoog
tot week 16
- Aandeel van TCS-vrije dagen vanaf baseline per bezoek tot week 16
- Tijd tot TCS-vrij gebruik (dagen) tot week 16
- Verandering van huidpijn NRS bij baseline door bezoek tot week 16
- % patiënten met een verbetering van 4 punten Huidpijn NRS in week16.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis is een chronische inflammatoire heterogene huidaandoening die wordt gekenmerkt door terugkerende eczematuze laesies, intense jeuk en huidpijn (bijv. ongemak of pijn). AD is een van de meest voorkomende inflammatoire huidaandoeningen en treft tot 20% van de kinderen en 10% van volwassenen in landen met een hoog inkomen.

Het gebruik van lebrikizumab voor AD wordt ondersteund door talrijke preklinische onderzoeken die aantonen dat AD wordt gekenmerkt door de verhoogde expressie van interleukine (IL)-13 in de huid. Bovendien toonden 3 klinische onderzoeken met lebrikizumab significant klinisch voordeel bij patiënten met AD.

Lebrikizumab is een gehumaniseerd monoklonaal immunoglobuline (Ig) G4-antilichaam dat specifiek bindt aan oplosbaar humaan IL-13 met hoge affiniteit en krachtig de IL-13-signalering via het IL-4R α /IL-13R α 1-complex remt. Er loopt momenteel een fase 3-programma om de veiligheid en werkzaamheid van lebrikizumab te bevestigen bij patiënten met matige tot ernstige AD die in aanmerking komen voor systemische therapie.

De huidige studie heeft tot doel de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van lebrikizumab met gelijktijdige topische corticosteroïden (TCS) bij patiënten met AD en een voorgeschiedenis van onvoldoende respons of intolerantie voor ciclosporine A (CsA), of CsA-naïeve patiënten voor wie CsA-behandeling niet

medisch raadzaam is.

Doel van het onderzoek

Om de werkzaamheid van lebrikizumab te evalueren in vergelijking met placebo bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn met ciclosporine of voor wie ciclosporine medisch niet aan te raden is tot week 16

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen die 72 weken duurt (tot 4 weken screening, 52 weken behandeling [laatste dosis gegeven in week 50] en 18 weken veiligheidscontrole na de laatste dosis). De studie is bedoeld om de werkzaamheid te bevestigen en veiligheid van lebrikizumab gelijktijdig toegediend met TCS bij adolescenten en volwassenen met matige tot ernstige AD die niet voldoende onder controle zijn met ciclosporine of voor wie ciclosporine medisch niet aan te raden is.

De studie heeft 2 behandelingsperioden: een dubbelblinde inductieperiode van 16 weken gevolgd door een open-label onderhoudsperiode van 36 weken. De studie zal dubbelblind zijn tot week 18 en open-label vanaf week 20. De patiënten die tijdens de inductieperiode placebo kregen, krijgen oplaaddoses lebrikizumab in week 16 en 18. Om blindheid in week 16 en 18 te behouden, krijgen alle patiënten 2 injecties in week 16 en 18 (ofwel 2 injecties met lebrikizumab of 1 injectie van lebrikizumab en 1 injectie met placebo). Vanaf week 20 krijgen alle patiënten elke 2 weken (Q2W) 1 injectie met lebrikizumab 250 mg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de inductieperiode van 16 weken zullen patiënten ofwel 250 mg lebrikizumab (oplaaddosis van 500 mg gegeven bij baseline en week 2) ofwel placebo krijgen door middel van subcutane injectie Q2W. De injectie met het onderzoeksgeneesmiddel zal in de kliniek worden toegediend tijdens de eerste 4 weken van behandeling en ook in week 8, 12, 16 en 18. Patiënten hebben de mogelijkheid om het onderzoeksgeneesmiddel zelf toe te dienen of het te laten toedienen door een zorgverlener buiten de onderzoekslocatie gedurende weken waarin vanaf week 4 geen bezoek aan de kliniek is gepland. Patiënten (en/of zorgverleners) zullen worden getraind in de opslagvereisten voor onderzoeksgeneesmiddelen en in het injecteren van onderzoeksgeneesmiddel totdat de competentie is aangetoond. Na voltooiing van het bezoek van week 16 gaan patiënten de onderhoudsperiode in: - Patiënten die lebrikizumab 250 mg Q2W kregen tijdens de inductieperiode, blijven lebrikizumab 250 mg Q2W krijgen tijdens de onderhoudsperiode. - Patiënten die Q2W placebo kregen tijdens de inductieperiode, beginnen met het ontvangen van lebrikizumab 250 mg Q2W (met oplaaddoses in week 16 en week 18) tijdens de onderhoudsperiode. Om ervoor te zorgen dat patiënten in de placebo-arm deze oplaaddoses tijdens de onderhoudsperiode kunnen krijgen, wordt de blinding in week 16 en week 18 gehandhaafd. Om de dubbelblindheid te behouden, krijgen patiënten uit de lebrikizumab 250 mg Q2W-arm een tweede injectie met

geblindeerde placebo toegediend in week 16 en week 18. Vanaf week 20 krijgen alle patiënten 1 injectie lebrikizumab 250 mg Q2W. Daarom zal het onderzoek vanaf week 20 open-label zijn.

Inschatting van belasting en risico

-Het onderzoek duurt voor patiënten in totaal ongeveer 72 weken.
-Extra bezoeken aan het ziekenhuis, aanvullende fysieke tests, waaronder een test op hiv, hepatitis en zwangerschap.
-In totaal wordt er 78,5 ml bloed afgenomen. Dit bedrag levert geen problemen op (ter vergelijking: a bloeddonatie houdt in dat er elke keer 500 ml bloed wordt afgenomen). Mogelijke bijwerkingen van bloedonderzoek zijn flauwvallen, pijnlijke plek en gevoelig gebied op de injectieplaats en, in zeldzame gevallen, een infectie.
Als de patiënt willekeurig wordt toegewezen om placebo te nemen of als het onderzoeksgeneesmiddel niet werkt voor de patiënt, kan hij/zij een toename van zijn/haar AD-symptomen zien.

Contactpersonen

Publiek

Almirall

Ronda General Mitre 151
Barcelona 08022
ES

Wetenschappelijk

Almirall

Ronda General Mitre 151
Barcelona 08022
ES

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)

1. Volwassenen en adolescenten (leeftijd ≥ 12 tot < 18 jaar op het moment van ICF/IAF en met een gewicht van ≥ 40 kg)
2. Chronische AD (volgens Hanifin en Rajka Criteria*2) die 1 jaar aanwezig is vóór het screeningbezoek
3. EASI-score ≥ 16 bij het basisbezoek
4. IGA-score ≥ 3 (matig) (schaal van 0 [helder] tot 4 [ernstig]) bij het baselinebezoek
5. $\geq 10\%$ BSA van AD-betrokkenheid bij het baselinebezoek
6. Gedocumenteerde geschiedenis door een arts van een ontoereikende reactie op bestaande actuele medicatie binnen 6 maanden voor screening, gedefinieerd als: onvermogen om een **goede ziekte te bereiken controle (bijv. niet in staat om IGA ≤ 2) te bereiken na gebruik van ten minste een TCS met mid-potentie voor ten minste 4 weken, of voor de maximale duur die wordt aanbevolen door het voorschrijven van het product informatie (bijv. 14 dagen voor hoge/zeer krachtige TCS), welke van de twee het kortst is
7. Gedocumenteerde geschiedenis door een arts van:
 - a) Geen eerdere CsA-blootstelling en momenteel geen kandidaat voor CsA-behandeling vanwege:
 - i. medische contra-indicaties (bijv. ongecontroleerde hypertensie op medicatie), of
 - ii. gebruik van verboden gelijktijdige medicatie (bijv. statines, digoxine, macrolide) antibiotica, barbituraten, anti-epileptica, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, diuretica, angiotensine-converting-enzymremmers, sint-janskruid, enz.), of
 - iii. verhoogde gevoeligheid voor door CsA geïnduceerde nierbeschadiging (verhoogd creatinine) en/of leverbeschadiging (resultaten van verhoogde functietesten), of NS. verhoogd risico op ernstige infecties, of
 - v. overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen van CsA
 - OF:
 - b) eerdere blootstelling aan CsA; CsA-behandeling mag niet worden voortgezet of hervat omdat van

i. intolerantie en/of onaanvaardbare toxiciteit (bijv. verhoogde creatinine, verhoogde lever functietestresultaten, ongecontroleerde hypertensie, paresthesie, hoofdpijn, misselijkheid, hypertrichose); of

ii. vereiste voor CsA bij doses of duur die langer zijn dan gespecificeerd in de voorschrijfinformatie of onvoldoende reactie

7. Gedocumenteerde geschiedenis door een arts van:

a) Geen eerdere CsA-blootstelling en momenteel geen kandidaat voor CsA-behandeling vanwege:

i. medische contra-indicaties (bijv. ongecontroleerde hypertensie op medicatie), of

ii. gebruik van verboden gelijktijdige medicatie (bijv. statines, digoxine, macrolide) antibiotica, barbituraten, anti-epileptica, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, diuretica, angiotensine-converting-enzymremmers, sint-janskruid, enz.), of

iii. verhoogde gevoeligheid voor door CsA geïnduceerde nierbeschadiging (verhoogd creatinine) en/of leverbeschadiging (resultaten van verhoogde functietesten), of

NS. verhoogd risico op ernstige infecties, of

v. overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen van CsA

OF:

b) eerdere blootstelling aan CsA; CsA-behandeling mag niet worden voortgezet of hervat omdat

van

i. intolerantie en/of onaanvaardbare toxiciteit (bijv. verhoogde creatinine, verhoogde lever functietestresultaten, ongecontroleerde hypertensie, paresthesie, hoofdpijn, misselijkheid, hypertrichose); of

ii. vereiste voor CsA bij doses of duur die langer zijn dan gespecificeerd in de voorschrijfinformatie of onvoldoende reactie

8. Voltooide elektronische dagboekantekeningen (eDiary) voor pruritus en slaapverlies voor minimaal 4 van 7 dagen voor randomisatie

9. Bereid en in staat om te voldoen aan alle kliniekbezoeken en studiegerelateerde procedures en vragenlijsten

10. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: stem ermee in zich te onthouden (afzien van heteroseksueel) geslachtsgemeenschap) of om een **zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 18 weken na de laatste dosis lebrikizumab of placebo

11. Mannelijke patiënten moeten instemmen met het gebruik van een effectieve barrièremethode voor anticonceptie tijdens de studie en gedurende minimaal 18 weken na de laatste dosis van het

studiegenesmiddel indien seksueel

actief met een WOCBP

12. Patiënt moet ondertekende ICF overleggen. Adolescente patiënten moeten ook afzonderlijk geïnformeerde

instemming met deelname aan het onderzoek en onderteken en dateer ofwel een

afzonderlijke IAF of de ICF ondertekend door de

ouder/wettelijke voogd (indien van toepassing op basis van lokale regelgeving en vereisten)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelname aan een eerder klinisch onderzoek met lebrikizumab

2. Behandeling met biologische therapieën met IL-4- of IL-13-antagonisten vóór het baselinebezoek.

Uitzondering: eerdere behandeling met dupilumab is toegestaan **bij een subgroep van patiënten. Een washout van minimaal 8 weken voor het baselinebezoek is vereist voor deze subpopulatie

3. Behandeling met TCS binnen 1 week voor het baselinebezoek

4. Behandeling met lokale calcineurineremmers, fosfodiësterase-4-remmers zoals: crisaborole of cannabinoïden binnen 2 weken voor het baselinebezoek

5. Behandeling met een van de volgende middelen binnen 4 weken voor het baselinebezoek:

A. Immunosuppressieve/immunomodulerende geneesmiddelen (bijv. systemische corticosteroïden,

cyclosporine, mycofenolaat-mofetil, interferon- γ , JAK-remmers, azathioprine, methotrexaat, enz.)

B. Fototherapie en fotochemotherapie (PUVA) voor AD

6. Behandeling met het volgende vóór het baselinebezoek:

A. Een geneesmiddel voor onderzoek binnen 8 weken of binnen 5 halfwaardetijden (indien bekend), afhankelijk van wat langer;

B. B-cel-afbrekende biologische geneesmiddelen, inclusief maar niet beperkt tot rituximab, binnen 6 maanden;

C. Andere biologische geneesmiddelen binnen 16 weken of 5 halfwaardetijden (indien bekend), welke van beide langer is

7. Behandeling met een levend (verzwakt) vaccin binnen 12 weken na het baselinebezoek, gepland

tijdens de studie, of 18 weken nadat de studiebehandeling is stopgezet

8. Geschiedenis van anafylaxie zoals gedefinieerd door de Sampson-criteria*40

9. Regelmatig gebruik (meer dan 2 bezoeken per week) van een zonnebank/salon binnen 4 weken na het screening bezoek

10. Ongecontroleerde chronische ziekte die uitbarstingen van orale corticosteroïden kan vereisen, bijv. Comorbide ernstig ongecontroleerd astma (gedefinieerd door een Astma Controle Vragenlijst-5 score $\geq 1,5$ of een

voorgeschiedenis van ≥ 2 astma-exacerbaties in de afgelopen 12 maanden die systemische [orale en/of parenterale] behandeling met corticosteroïden of ziekenhuisopname gedurende >24 uur)

11. Een van de volgende soorten infectie heeft gehad binnen 3 maanden na screening of zich heeft ontwikkeld een van deze infecties vóór randomisatie:

A. Ernstig (hospitaalopname en/of IV of gelijkwaardige orale antibioticabehandeling vereist);

B. Opportunistisch (zoals gedefinieerd in Winthrop et al. 2015). OPMERKING: Herpes zoster wordt overwogen actief en aanhoudend totdat alle blaasjes droog zijn en bedekt met korsten;

C. Chronisch (duur van symptomen, tekenen en/of behandeling van 6 weken of langer);

NS. Terugkerende (inclusief, maar niet beperkt tot herpes simplex, herpes zoster, terugkerende cellulitis, chronische osteomyelitis)

12. Een huidige of chronische infectie hebben met het hepatitis B-virus

13. Een huidige infectie hebben met het hepatitis C-virus (dwz positief voor hepatitis C-RNA)

14. Heb bekend met levercirrose en/of chronische hepatitis van welke etiologie dan ook

15. Gediagnosticeerde actieve endoparasitaire infecties of met een hoog risico op deze infecties

16. Bekende of vermoede voorgeschiedenis van immunosuppressie, inclusief voorgeschiedenis van invasieve opportunistische infecties (bijv. tuberculose, histoplasmose, listeriose, coccidioidomycose, pneumocystose en aspergillose) ondanks het verdwijnen van de infectie: of ongewoon vaak, terugkerende of langdurige infecties, naar het oordeel van de onderzoeker

17. Geschiedenis van hiv-infectie of positieve hiv-serologie bij screening

18. Naar de mening van de onderzoeker zijn alle klinisch significante laboratoriumtestresultaten van de chemie, hematologie of urineonderzoek verkregen tijdens het screeningsbezoek

19. Aanwezigheid van huidcomorbiditeiten die de onderzoeksbeoordelingen kunnen verstoren

20. Geschiedenis van maligniteit, inclusief mycosis fungoides, binnen 5 jaar vóór de screening

bezoek, behalve volledig behandeld in situ carcinoom van de baarmoederhals, volledig behandeld en

verdwenen niet-gemetastaseerd plaveisel- of basaalcelcarcinoom van de huid zonder bewijs van

herhaling in de afgelopen 12 weken

21. Ernstige bijkomende ziekte(n) die naar het oordeel van de onderzoeker nadelige gevolgen zouden hebben voor

deelname van de patiënt aan het onderzoek. Elke andere medische of psychologische aandoening die

naar het oordeel van de Onderzoeker een nieuwe en/of onvoldoende begrepen ziekte, een onredelijk risico kan vormen voor de onderzoekspatiënt vanwege

zijn/haar

deelname aan deze klinische proef, kan de deelname van de patiënt onbetrouwbaar maken, of kan:

interfereren met studiebeoordelingen

22. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwen die van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding te geven

tijdens de studie

23. Een belangrijke bijwerking van TCS hebben gehad (bijv. intolerantie voor behandeling, overgevoeligheid reacties, significante huidatrofie en systemische effecten), zoals beoordeeld door de onderzoeker of behandelende arts die verder gebruik zou voorkomen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-12-2021
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lebrikizumab
Generieke naam:	Lebrikizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2023
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	EUCTR2021-002967-23-NL
CCMO	NL78782.028.21