

Een enkelvoudig (voor de beoordelaar) geblindeerd, gerandomiseerd, parallelgroep, monotherapie-onderzoek om de farmacokinetiek en veiligheid van tralokinumab te evalueren bij kinderen (leeftijd 6 tot <12 jaar) met matige tot ernstige atopische dermatitis

Gepubliceerd: 09-05-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Primaire doelstelling: het vaststellen van het PK-profiel na meerdere SC-toedieningen van tralokinumab bij kinderen met matige tot ernstige AD. Secundaire doelstellingen:- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere SC-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53683

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRAPEDS 1

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopische dermatitis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leo Pharma

Overige ondersteuning: LEO Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kinderen, Pediatrie, Tralokinumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- C_{dal} bij Week 16.
- C_{max} tussen Week 12 en Week 14 for Q2W (Week 12 en Week 16 for Q4W).
- AUC tussen Week 12 en Week 14 for Q2W (Week 12 en Week 16 for Q4W).
- T_{max} tussen Week 12 en Week 14 for Q2W (Week 12 en Week 16 for Q4W).

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal optredende bijwerkingen tijdens de eerste behandelingsperiode (week 0-week 16).
- Antistoffen tegen geneesmiddelen (status) in de eerste behandelperiode (week 0-week 16).
- Aantal tijdens de behandeling optredende bijwerkingen in de open-label behandelingsperiode (week 16-week 68).
- Antistoffen tegen geneesmiddelen (status) in de open-label behandelingsperiode (week 16-week 68).
- Verandering in SCORAD vanaf week 0 - week 68.
- Wijziging in POEM van week 0 - week 68.

- Verandering in EASI van week 0 tot week 68.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De belangrijkste doelstelling van dit onderzoek is nagaan wat er in het lichaam met het onderzoeksgeneesmiddel gebeurt en bevestigen dat het veilig is voor gebruik bij kinderen. Het geneesmiddel dat wordt getest heet tralokinumab. Het is goedgekeurd in de Europese Unie, het Verenigd Koninkrijk en door de FDA voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis (ook wel eczeem genoemd) bij volwassenen.

Tralokinumab is een antilichaam, een soort biologisch geneesmiddel, dat zich bindt aan een menselijk eiwit met de naam IL-13. IL-13 is betrokken bij de reactie van het immuunsysteem om te 'vechten' tegen ziekten. Doordat tralokinumab zich aan IL-13 bindt, kan het middel de symptomen van eczeem verlichten of wegnemen.

Tralokinumab is al getest in 26 klinische onderzoeken met meer dan 4700 personen die werden blootgesteld aan tralokinumab, waaronder meer dan 300 adolescenten.

Deze proefpersonen waren gezond of hadden eczeem of een andere chronische ontstekingsziekte.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: het vaststellen van het PK-profiel na meerdere SC-toedieningen van tralokinumab bij kinderen met matige tot ernstige AD.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere SC-toedieningen van tralokinumab bij kinderen met matige tot ernstige AD.
- Het evalueren van de werkzaamheid van tralokinumab op de ernst en omvang van AD, en op door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, bij kinderen met matige tot ernstige AD.

andere doelstellingen:

- Het evalueren van de werkzaamheid van tralokinumab op de ernst en omvang van AD, en op door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, bij kinderen met matige tot ernstige AD.

Onderzoeksopzet

Dit is Een enkelvoudig (voor de beoordelaar) geblindeerd, gerandomiseerd,

3 - Een enkelvoudig (voor de beoordelaar) geblindeerd, gerandomiseerd, parallelgroep ... 4-05-2025

parallelgroep, monotherapie-onderzoek om de farmacokinetiek en veiligheid van tralokinumab te evalueren bij kinderen (leeftijd 6 tot <12 jaar) met matige tot ernstige atopische dermatitis onderzoek. De studie zal bestaan **uit een screeningsperiode van 2 tot 6 weken, een initiële behandelingsperiode van 16 weken, een open-label behandelingsperiode van 52 weken, een lange termijn extensie periode van 106 weken en een veiligheidscontroleperiode van 14 weken.

Screeningsperiode (week -6/-2 tot week 0)

De screeningsperiode heeft een duur van 2 tot 6 weken, afhankelijk van de noodzaak van wash-out. De geschiktheid wordt beoordeeld tijdens het screeningsbezoek en bij baseline voorafgaand aan de start van de behandeling.

Initiele wash-out periode:

Tijdens de initiële wash-out periode zijn de onderstaande atopische dermatitisbehandelingen niet toegestaan op de aangegeven tijdstippen voorafgaand aan de baseline:

Niet toegestaan 4 weken voorafgaand aan de baseline: Gebruik van zonnebanken of fototherapie, systemische immunosuppressieve/immunomodulerende geneesmiddelen, systemisch gebruik van corticosteroïden (met uitzondering van topische, geïnhaleerde of intranasale toediening) en drie of meer bleekbaden gedurende een week.

Niet toegestaan 2 weken voorafgaand aan de baseline: Topische PDE 4-remmers. Gedurende de gehele uitwasperiode, tot het begin van de eerste behandelingsperiode in week 0, is topische behandeling met zowel corticosteroïden als calcineurineremmers toegestaan.

Initiële behandelingsperiode (week 0 tot week 16)

Ongeveer 28 proefpersonen zullen deelnemen op basis van hun leeftijd bij baseline (6 tot <12 jaar) om ofwel een lage vaste dosis of een hoge vaste dosis tralokinumab te krijgen. Er zullen ten minste 24 proefpersonen zijn. Voor elke proefpersoon bepalen de leeftijd en het gewicht bij aanvang de dosis voor de gehele duur van het onderzoek.

De lage dosis en de hoge dosis zullen niet noodzakelijk hetzelfde zijn in de 2 cohorten.

Na de screeningsperiode van 2 tot 6 weken wordt elk cohort 1:1 gerandomiseerd naar een behandelingsperiode van 16 weken. Doses zullen worden toegediend door middel van subcutane injectie, beginnend met een oplaaddosis tralokinumab, gevolgd door Q2W- of Q4W-dosering.

Cohort 1 (van 6 tot <12 jaar):

- Tralokinumab lage dosis, 12 proefpersonen.
- Tralokinumab hoge dosis, 12 proefpersonen.

Cohort 2 (van 2 tot <6 jaar):

- Tralokinumab lage dosis, 12 proefpersonen.
- Tralokinumab hoge dosis, 12 proefpersonen.

In de initiële behandelingsperiode (week 0 tot week 16) zijn topische corticosteroïden en topische calcineurineremmers toegestaan als topische rescue-behandeling. Als deze ontoereikend worden geacht, zoals hierboven uiteengezet, is behandeling met systemische corticosteroïden al dan niet toegestaan als systemische rescue naar goeddunken van de onderzoekers. Het gebruik van biologische reddingsbehandeling en het gebruik van JAK-remmers en niet-steroïdale systemische immunosuppressiva (cyclosporine, methotrexaat, mycophenolatmofetil, azathioprine enz.) voor de reddingsbehandeling zijn niet toegestaan.

Open-label behandelingsperiode (week 16 tot week 68)

Na voltooiing van de behandeling in week 16 zullen alle proefpersonen overgaan op een open-label behandeling met tralokinumab met optionele TCS (Panel 10). Proefpersonen kunnen naar goeddunken van de onderzoeker, naar goeddunken van de onderzoeker, TCS en/of TCI van milde tot matige sterkte op de beschadigde huid gebruiken. Proefpersonen die naar de mening van de proefpersoon, de verzorger van de proefpersoon of de onderzoeker een onaanvaardbaar behandelingseffect van tralokinumab hebben, kunnen de behandeling op elk moment stopzetten en de veiligheidscontroleperiode ingaan.

In de open-label behandelingsperiode (week 16 tot week 68) mogen de deelnemers indien nodig milde tot matige topische corticosteroïden en topische calcineurine gebruiken, terwijl krachtige topische corticosteroïden zijn toegestaan als topische rescue-behandeling. Als deze ontoereikend worden geacht, zoals hierboven uiteengezet, is behandeling met systemische corticosteroïden toegestaan als systemische reddingsbehandeling naar goeddunken van de onderzoekers. Het gebruik van biologische reddingsbehandelingen en het gebruik van JAK-remmers en niet-steroïdale systemische immunosuppressiva (cyclosporine, methotrexaat, mycophenolatmofetil, azathioprine enz.) als reddingsbehandeling wordt niet toegestaan.

Lange-termijn extensie periode:

Na week 68 zullen de proefpersonen doorgaan in een verlengingsperiode op lange termijn tot een algemeen einde van de behandeling op ongeveer 15 januari-2026. De behandeling zal dezelfde zijn als tijdens de open-label behandelingsperiode (open-label tralokinumab behandeling [150 mg Q2W] met optionele TCS). Proefpersonen kunnen lichte tot matig sterke TCS en/of TCI gebruiken op de huid met laesies, indien nodig naar beoordelen van de onderzoeker. Proefpersonen die naar de mening van de proefpersoon, de ouders/verzorgers of de onderzoeker een onaanvaardbaar effect van tralokinumab op de behandeling hebben, mogen de behandeling op elk moment staken en de veiligheidsfollow-up periode ingaan. Bezoeken zullen elke 6 weken uitgevoerd. Bezoeken op locatie zullen worden afgewisseld met telefonische bezoeken. Tralokinumab zal thuis worden toegediend tussen de bezoeken aan de locatie in en tralokinumab zal voor dit doel worden verstrekt tijdens de

sitebezoeken.

Veiligheidsfollow-up periode (week 68 tot 82)

Na voltooiing van de behandeling of stopzetting van het proefproduct, zullen proefpersonen een 14 weken durende off-drug-veiligheidsfollow-upperiode ingaan voor beoordeling van veiligheid en immunogeniciteit. Tijdens de follow-up mogen proefpersonen, indien nodig, naar goeddunken van de onderzoeker standaard AD-zorg krijgen (exclusief biologische behandelingen en JAK-remmers).

Na een veiligheidsfollow-up van 14 weken zonder medicatie (week 68 tot week 82) mogen de deelnemers topische corticosteroïden van elke potentie gebruiken.

Daarnaast zijn andere topische geneesmiddelen toegestaan die worden gebruikt voor de behandeling van atopische dermatitis, zoals topische calcineurineremmers, JAK-remmers en PDE-4-remmers. Onderstaande atopische dermatitisbehandelingen zouden ook opties zijn tijdens de off-drug veiligheidsfollow-up:

1. gebruik van UVA of UVB, psoralenen + UVA, andere fotherapie, of zonnebanken
2. 3 of meer bleekbaden per week
3. Systemische corticosteroïden
4. Systemische behandeling voor AD met een immunosuppressief/immunomodulerend middel (voorbeelden zijn cyclosporine, mycofenolaat mo-fetil, azathioprine, methotrexaat, en interferon-gamma)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Naam van IMP: Tralokinumab Werkzame stof: Doseringsvorm: Spuit/flesjes Concentratie: 150 mg/mL Dosis en wijze van toediening: Doseringsschema voor cohort 1 (6 tot <12 jaar)
Dosisniveau Lage dosis Hoge dosis Gewicht subject 17-<40 kg ≥40 kg 17-<40 kg ≥40 kg
Oplaaddosis (bezoek 3/week 0) 300 mg 300 mg 300 mg 600 mg Initiële behandelingsperiode 150 mg Q4W 50 mg Q2W 150 mg Q2W 300 mg Q2W Open-label behandelperiode 150 mg Q2W Lange termijn extensie periode 150 mg Q2W

Inschatting van belasting en risico

Met meer dan 4.200 proefpersonen die zijn blootgesteld aan tralokinumab in de voltooide klinische onderzoeken bij AD en aanvullende onderzochte ziekten, wordt de baten-risicoverhouding als gunstig beschouwd en ondersteunt deze de toediening van tralokinumab bij volwassen en adolescent proefpersonen met matige tot ernstige AD. Bij zowel de volwassen als de adolescent populatie liet tralokinumab substantiële verbeteringen zien in een aantal AD-relevante klinische parameters, waaronder verbeteringen in IGA, EASI, SCORAD en POEM. De hypothese is daarom dat behandeling met tralokinumab zal resulteren in vergelijkbare verbeteringen bij een jongere populatie, zoals kinderen van 2 tot <12 jaar.

Op basis van de uitgebreide klinische ervaring is een geruststellend veiligheidsprofiel van tralokinumab waargenomen. Er zijn geen grote veiligheidsproblemen vastgesteld en het gebruik van tralokinumab wordt goed verdragen. Over het algemeen was de totale incidentie van bijwerkingen die voor tralokinumab werden gemeld vergelijkbaar met die voor placebo in gecontroleerde klinische onderzoeken en de waargenomen bijwerkingen waren voornamelijk niet-ernstig en licht of matig van ernst. ADA is gedetecteerd bij slechts enkele volwassen proefpersonen met AD die tot 1 jaar aan tralokinumab waren blootgesteld. Nadat een gunstig veiligheids- en werkzaamheidsprofiel bij volwassenen was aangetoond, is de werkzaamheid en veiligheid van tralokinumab onderzocht bij een adolescente populatie (leeftijd 12 tot <18 jaar) waarin 276 proefpersonen tralokinumab kregen toegediend. Bij deze jongere populatie bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met wat eerder is waargenomen bij de volwassen populatie.

In de huidige proef zullen proefpersonen worden ingedeeld in 1 cohort, waarbij in eerste instantie blootstellings- en veiligheidsgegevens worden verkregen voor proefpersonen van 6 tot <12 jaar.

In dit onderzoek zijn passende maatregelen genomen om proefpersonen te beschermen tegen mogelijke risico's, zoals:

- Uitsluiting van proefpersonen met actieve of vermoede endoparasitaire infecties, of een hoog risico op endoparasitaire infectie, tenzij klinische en (indien nodig) laboratoriumbeoordeling actieve infectie vóór randomisatie hebben uitgesloten; neutralisatie van IL-13 zou theoretisch een verergering van parasitaire besmetting kunnen veroorzaken, in het bijzonder preventie van verdrijving van gastro-intestinale wormen (helminthen).
- Uitsluiting van personen met een actieve chronische of acute infectie die behandeling met systemische antibiotica, antivirale middelen, antischimmelmiddelen of antiprotozoaire middelen nodig hebben binnen 2 weken vóór het baselinebezoek.

Al met al worden de risico's die verbonden zijn aan deelname aan deze studie als laag beschouwd en worden ze tenietgedaan door het voordeel van het mogelijk kunnen behandelen van kinderen met matige tot ernstige AD met tralokinumab. Het is aangetoond dat pediatrie patiënten die met dupilumab worden behandeld betere resultaten hebben dan degenen die niet met dupilumab worden behandeld. Gezien de vergelijkbare werkingsmechanismen met tralokinumab en dupilumab en de aangetoonde werkzaamheid van tralokinumab bij volwassen en adolescente populaties, wordt verwacht dat tralokinumab een vergelijkbaar voordeel biedt bij pediatrie patiënten als dat waargenomen met dupilumab.

Contactpersonen

Publiek

Leo Pharma

Delflandlaan 1
Amsterdam 1062 EA
NL

Wetenschappelijk

Leo Pharma

Delflandlaan 1
Amsterdam 1062 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Diagnose van AD (zoals gedefinieerd door Hanifin en Rajka criteria voor AD).

- Leeftijd 6 tot <12 jaar.
- Lichaamsgewicht bij baseline:

o ≥ 17 kg voor kinderen van 6 tot <12 jaar bij screening.

- Geschiedenis van AD voor:

o ≥ 12 maanden voor kinderen van 6 tot <12 jaar bij screening.

- Geschiedenis van falen op TCS- en/of TCI-behandeling (vanwege onvoldoende respons of intolerantie) of personen voor wie deze lokale AD-behandelingen medisch niet raadzaam zijn.
- AD-betrokkenheid van $\geq 10\%$ lichaamsoppervlak bij screening en baseline.

- Een EASI-score van ≥ 16 bij screening en bij baseline.
- Een IGA-score van ≥ 3 bij screening en bij baseline.
- Verzachtend middel tweemaal daags (of meer) gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan baseline.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve dermatologische aandoeningen die de diagnose AD kunnen verstoren of de beoordeling van de behandeling kunnen verstoren.
- Behandeling met lokale PDE-4-remmer binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie.
- Behandeling met de volgende immunomodulerende medicijnen of bleekbaden binnen 4 weken voorafgaand aan baseline:
 - o Systemische immunosuppressiva/immunomodulerende geneesmiddelen (bijv. methotrexaat, ciclosporine, azathioprine, mycofenolaatmofetil, JAK-remmers).
 - o Systemisch gebruik van corticosteroïden (met uitzondering van lokale, inhalatie-, oogheelkundige of intranasale toediening).
 - o 3 of meer bleekbaden per week binnen de 4 weken.
- Ontvangst van op de markt gebrachte biologische therapie of biologische middelen voor onderzoek (inclusief immunoglobuline, anti-IgE of dupilumab):
 - o Alle celafbrekende middelen, inclusief maar niet beperkt tot rituximab: binnen 6 maanden voorafgaand aan baseline, of totdat het aantal lymfocyten weer normaal is, welke van beide het langst is.
 - o Andere biologische geneesmiddelen (inclusief dupilumab): binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat langer is, voorafgaand aan baseline.
- Actieve chronische of acute infectie die behandeling met systemische antibiotica, antivirale middelen, antischimmelmiddelen of antiprotozoaire middelen vereist binnen 2 weken voor het baselinebezoek.
- Geschiedenis van maligniteit op elk moment vóór het baselinebezoek.
- Geschiedenis van anafylaxie na een biologische therapie.
- Geschiedenis van immuuncomplexziekte.
- Actieve of vermoedelijke endoparasitaire infecties.
- Geschiedenis van vroegere of huidige tuberculose of andere mycobacteriële infectie.
- Vastgestelde diagnose van een primaire immunodeficiëntiestoornis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-09-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tralokinumab
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2021-005573-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05388760
CCMO	NL80673.041.22