

Een fase 3-uitbreidingsonderzoek op lange termijn in meerdere centra naar de werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib, met of zonder topische medicatie, toegediend aan personen van 12 jaar en ouder met matige tot ernstige atopische dermatitis

Gepubliceerd: 20-08-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling • Het inschatten van de langetermijnveiligheid van 100 mg en 200 mg eenmaal daags (QD) abrocitinib met of zonder topische behandelingen bij volwassenen en adolescenten proefpersonen die eerder hebben deelgenomen aan in aanmerking...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54631

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B7451015 (9002/0535)

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopisch eczeem, constitutioneel eczeem

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: The sponsor as described in question B6/B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abrocitinib (PF-04965842), Atopisch eczeem, Fase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

- De incidentie van de tijdens de behandeling optredende bijwerkingen.
- De incidentie van ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot stopzetting

leiden.

- De incidentie van klinische afwijkingen en veranderingen in klinische laboratoriumresultaten ten opzichte van de baseline, ecg-metingen, en vitale functies.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

De uitgangswaarde, voor doeltreffendheidseindpunten, wordt gedefinieerd als dag 1 vóór toediening in het relevante kwalificerende hoofdonderzoek.

- Respons gebaseerd op het bereiken van de algemene score zoals beoordeeld door de onderzoeker (IGA) van helder (0) of bijna helder (1) (op een 5-puntenschaal) en een vermindering ten opzichte van de baseline van ≥ 2 punten, op alle geplande meetmomenten.

- Respons gebaseerd op het bereiken van $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ en 100% verbetering

ten opzichte van de baseline op de Eczema Area and Severity Index (EASI)

totaalscore (EASI50, EASI75, EASI90 en EASI100), op alle ingeplande meetmomenten.

- Respons gebaseerd op het bereiken van ≥ 4 punten verbetering ten opzichte van de baseline in de ernst van de pruritus op de numerieke beoordelingsschaal (NRS), op alle ingeplande meetmomenten.
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de frequentie van jeuk als gevolg van atopische dermatitis
- Verandering ten opzichte van de baseline van de algemene beoordeling door de patiënt (PtGA), op alle ingeplande meetmomenten.
- Verandering ten opzichte van de baseline van het percentage lichaamsoppervlak (BSA) dat is aangetast, op alle ingeplande meetmomenten.
- Verandering ten opzichte van de baseline op de Dermatology Life Quality Index (DLQI) of de DLQI voor kinderen (CDLQI), op alle ingeplande meetmomenten.
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in Patient Oriented Eczema Measure (POEM), op alle ingeplande meetmomenten.
- Verandering ten opzichte van de baseline op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), op alle ingeplande meetmomenten.
- Verandering ten opzichte van de baseline op de European Quality of Life 5 Dimension 5 Level schaal (EQ 5D 5L) of European Quality of Life 5 Dimension Youth Scale (EQ 5D Y), op alle ingeplande meetmomenten.
- Steroïde-vrije dagen op alle ingeplande meetmomenten.
- Serum hsCRP-niveaus op alle ingeplande meetmomenten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis (AD), ook wel bekend als atopisch eczeem, is een vaak voorkomende, chronische, inflammatoire huidaandoening die gekenmerkt wordt door schilferige huidlaesies, intense jeuk en een algemene achteruitgang in de kwaliteit van leven. Sinds de afgelopen 50 jaar komt AD steeds vaker voor, vooral in geïndustrialiseerde landen met een gematigd klimaat zoals de VS. AD is een van de vaakst voorkomende, chronische, terugkerende dermatosen bij kinderen, die 15-30% van alle kinderen in de VS treft en veel kinderen blijven als volwassenen last hebben van de aandoening. Bij mensen die ook na de kindertijd de ziekte blijven hebben, is de prevalentie gerapporteerd op 34%. Er zijn een beperkt aantal behandelingen beschikbaar voor AD en de behandelingen die wel beschikbaar zijn kennen meerdere beperkingen. De belangrijkste nadelen van plaatselijke behandelingen hangen samen met de duur van het gebruik als gevolg van de kans op lokale en systemische bijwerkingen en de gebieden van het lichaam waar ze kunnen worden toegepast. Voor AD-patiënten die niet reageren op plaatselijke behandelingen en lichttherapie, is off-label gebruik van systemische stoffen, waaronder orale corticosteroïden of orale immunosuppressiva, de laatste reële behandeloptie. Systemische behandelopties hangen samen met mogelijke ernstige bijwerkingen en zorgvuldige monitoring is vereist. Het risico op toxiciteit en bijwerkingen blijft een zorg bij het gebruik van systemische stoffen. Daarom wordt het gebruik van dergelijke stoffen beperkt tot korte perioden of periodieke behandeling.

Daarom is de voornaamste onbeantwoorde medische behoefte een gemakkelijk toegediende behandeling met een acceptabel veiligheidsprofiel voor continu en intermitterend langetermijngebruik, die doeltreffend is voor matige tot ernstige AD die niet met plaatselijke behandelingen onder controle gebracht kan worden. Abrocitinib wordt ontwikkeld als oraal toegediend tablet, wat een gemakkelijkere behandeling is voor patiënten met matige tot ernstige AD.

Abrocitinib is een oraal biologisch beschikbaar klein molecuul dat selectief JAK1 remt door de ATP-bindingslocatie te blokkeren. Van een verscheidenheid aan pro-inflammatoire cytokinen zoals IL-4, IL-13, IL-22, IL-31 en IFN- γ , wordt verondersteld dat ze een rol spelen in de pathogenese van AD. Veel van deze pathogene cytokinen maken gebruik van JAK1 voor de signalering. Daarom is JAK1, als innovatieve orale therapeutische stof, een aantrekkelijk therapeutisch doel voor AD.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Het inschatten van de langetermijnveiligheid van 100 mg en 200 mg eenmaal

daags (QD) abrocitinib met of zonder topische behandelingen bij volwassen en adolescente proefpersonen die eerder hebben deelgenomen aan in aanmerking komende abrocitinib atopische dermatitis (AD) fase 3 onderzoeken.

Secundaire doelstellingen

- Het inschatten van de langetermijnwerkzaamheid van abrocitinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een langetermijnnuitbreidingsonderzoek in meerdere centra naar de langetermijnwerkzaamheid en -veiligheid van abrocitinib toegediend aan proefpersonen van 12 jaar en ouder met matige tot ernstige AD. Proefpersonen moeten een in aanmerking komend hoofdonderzoek hebben afgerond en moeten in aanmerking blijven komen voor het krijgen van abrocitinib, of hebben de volledige redbehandelings-/open-label inlooperperiode voor B7451014 afgerond en voldoen in week 12 niet aan de responscriteria zoals gedefinieerd in het protocol. Op basis van de toegewezen behandeling, wordt abrocitinib in dit onderzoek oraal toegediend in doses van 200 mg of 100 mg eenmaal daags (QD). De totale maximale duur van de behandeling voor individuele proefpersonen kan verschillen, aangezien dit variabel is. De duur van het onderzoek voor volwassenen die in aanmerking blijven komen en actief blijven in het onderzoek is tot ten minste 2024; de duur van het onderzoek voor adolescenten die in aanmerking blijven komen en actief blijven in het onderzoek, is tot ze 18 jaar zijn, of tot 2024, afhankelijk van wat later is; na deze tijdstippen, indien van toepassing, kan een proefpersoon het onderzoeksmiddel blijven ontvangen in dit langetermijnnuitbreidingsonderzoek (LTE), naar goedvinden van de sponsor, tot het commerciële product beschikbaar is in hun land, of tot de sponsor het onderzoek in dat land stopzet (zie rubriek 14). Proefpersonen starten met een 4 weken durende opvolgingsperiode na definitieve stopzetting van de behandeling. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze topische behandelingen voor AD zijn toegestaan gedurende het onderzoek. Systemische behandelingen voor AD zijn niet toegestaan tijdens het onderzoek. Gelijktijdige medicatie tegen bijwerkingen of andere niet AD gelijktijdige medische aandoeningen zijn toegestaan tijdens het onderzoek, tenzij opgenomen in de lijst van niet-toegestane medicatie (bijlage 18, bijlage 19).

Proefpersonen die voldoen aan de criteria voor deelname aan dit langetermijnnuitbreidingsonderzoek worden beoordeeld bij de screening/baseline/dag -1 beoordelingen (zoals vereist volgens het Activiteitschema). Proefpersonen die eerder werden gerandomiseerd naar één dosis van het actieve onderzoeksmiddel abrocitinib 200 mg of 100 mg QD in het kwalificerende hoofdonderzoek, worden toegewezen aan dezelfde dosis in dit langetermijnnuitbreidingsonderzoek, en de blinding zal in stand worden gehouden tijdens behandelingsperiode 1. Proefpersonen die eerder werden gerandomiseerd naar uitsluitend een actief controlemiddel of placebo in een kwalificerend hoofdonderzoek, worden gerandomiseerd naar de dubbelblinde behandeling in dit langetermijnnuitbreidingsonderzoek tijdens

behandelingsperiode 1; abrocitinib 200 mg of 100 mg QD. Zie het protocol voor uitzonderingen.

Open-label geneesmiddel zal aan alle proefpersonen in behandelingsperiode 2 worden verstrekt, in lijn met hun eerder toegewezen dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen ontvangen dagelijks 100 óf 200 mg abrocitinib.

Inschatting van belasting en risico

Zie bijlage D van het informatieblad voor patiënten voor een overzicht van de bijwerkingen en mogelijke risico's van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Hudson Boulevard East 66
New York 10001
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Hudson Boulevard East 66
New York 10001
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier waarin wordt aangegeven dat de proefpersoon of zijn/haar ouders(s)/wettelijke vertegenwoordiger, indien van toepassing, geïnformeerd zijn over alle relevante aspecten van het onderzoek.
 2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 12 jaar en ouder op het moment van de geïnformeerde toestemming en die voldoen aan het inclusie criterium voor minimaal lichaamsgewicht (indien van toepassing) uit het in aanmerking komende hoofdonderzoek. Adolescente proefpersonen jonger dan 18 jaar (of de wettelijke leeftijd voor meerderjarigheid in het land waar de proefpersoon woont) mogen alleen aan dit onderzoek deelnemen op instructie van de sponsor en indien goedgekeurd door het land of de regelgevende/gezondheidsinstantie. Als deze goedkeuringen niet zijn verleend, mogen alleen proefpersonen van 18 jaar (of de wettelijke leeftijd voor meerderjarigheid in het land waar de proefpersoon woont) en ouder worden ingeschreven.
 3. Bereid en in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, de laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.
 4. Moet de volledige behandelingsperiode van een kwalificerend hoofdonderzoek hebben afgerond OF moet de volledige reddingsbehandelingsperiode van een kwalificerend hoofdonderzoek (indien van toepassing) hebben afgerond OF moet de volledige open-label inlooperperiode in B7451014 hebben afgerond en voldeed niet aan de responscriteria in week 12, zoals gespecificeerd in het protocol.
 5. Vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn (dit omvat alle vrouwelijke proefpersonen van 12 jaar en ouder, ongeacht of ze de eerste menstruatie gehad hebben of niet) mogen niet zwanger willen worden, op dit moment zwanger zijn of mogen geen borstvoeding geven. De onderstaande voorwaarden zijn van toepassing:
 - a. Vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn, moeten een bevestigde negatieve zwangerschapstest hebben vóór de toewijzing aan de behandeling.
 - b. Vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn, dienen gedurende de actieve behandelingsperiode en tot ten minste 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel akkoord te gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode.
- Uitsluitend voor Tsjechië wordt 5 b. herzien en wordt 5 c. toegevoegd aan de vereisten:
- Vrouwelijke proefpersonen ≥ 15 jaar die vruchtbaar zijn en die zwanger kunnen

worden, dienen akkoord te gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende de actieve behandelingsperiode en tot ten minste 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

c. Vrouwelijke proefpersonen jonger dan 15 jaar moeten niet seksueel actief zijn, en onthouding volgens de onderstaande definitie moet worden bevestigd vóór inschrijving.

OPMERKING: Bij seksuele onthouding, gedefinieerd als volledige en blijvende onthouding van alle vormen van heteroseksuele geslachtsgemeenschap (inclusief gedurende de gehele periode van risico samenhangend met de onderzoekbehandelingen), is men vrijgesteld van anticonceptie ALLEEN als dit de preferente en gebruikelijke leefwijze van de proefpersoon is.

6. Niet-vruchtbare vrouwelijke proefpersonen moeten voldoen aan ten minste één van de onderstaande criteria:

a. Een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan;

b. Een medisch bevestigd ovarieel falen hebben; of

c. Postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als: afwezigheid van regelmatige menstruatieperiodes gedurende minstens 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; en een follikelstimulerende hormoon (FSH)-concentratie in serum hebben die de postmenopauzale status bevestigt.

Alle andere vrouwelijke proefpersonen (inclusief vrouwelijke proefpersonen met tubaligaties) worden als vruchtbaar beschouwd.

7. Moeten instemmen met het vermijden van langdurige blootstelling aan de zon en geen zonnebanken, zonnelampen of andere bronnen van ultraviolet licht gebruiken tijdens het onderzoek.

8. Moeten akkoord gaan om het gebruik van niet-toegestane medicatie gedurende de duur van het onderzoek te vermijden, zoals beschreven in bijlage 18 en bijlage 19 van het onderzoeksprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoening inclusief recent(e) (in het afgelopen jaar) actieve zelfmoordneiging of actief zelfmoordgedrag of afwijkende laboratoriumwaarde die het risico van deelname aan het onderzoek of van toediening van het onderzoeksmiddel kan verhogen, of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden en naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.

2. Momenteel hebben van actieve vormen van andere ontstekingsziekten van de huid, d.w.z. geen AD of bewijs hebben van huidaandoeningen (bijv. psoriasis, seborroïsche dermatitis, lupus) op dag 1, die de beoordeling van de atopische dermatitis of de respons op de behandeling kunnen beïnvloeden.

3. Stopzetting van de behandeling (of reddingsbehandelings-/open-label

inlooperperiode, indien van toepassing) in het begin van een in aanmerking komende hoofdonderzoek OF een geactiveerde criterium voor stopzetting op elk moment tijdens het kwalificerende hoofdonderzoek OF voldoet aan de exclusiecriteria van kwalificerende fase 3 onderzoeken, wat naar mening van de onderzoeker, of sponsor, een blijvende zorg is m.b.t. de veiligheid.

4. Aanhoudende bijwerkingen in het kwalificerende hoofdonderzoek die naar mening van de onderzoeker, of sponsor, een blijvende zorg is m.b.t. de veiligheid.

5. Personeelsleden van het onderzoekscentrum die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek, en hun familieleden, personeelsleden van het centrum die anderszins onder toezicht staan van de onderzoeker, of proefpersonen die werknemers zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het onderzoek, en hun familieleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Abrocitinib
Generieke naam:	n/a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2017-004851-22-NL
CCMO	NL66738.100.18