

Een fase 3, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van baricitinib in combinatie met topische corticosteroiden bij volwassen patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis bij wie cyclosporine niet heeft gewerkt, intolerantie is opgetreden of sprake is van een contra-indicatie met betrekking tot cyclosporine

Gepubliceerd: 03-04-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling is het testen van de hypothese dat baricitinib in hoge dosis in combinatie met topische corticosteroiden (TCS) of baricitinib in middelmatige dosis in combinatie met TCS superieur is aan placebo in combinatie met TCS bij de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55793

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I4V-MC-JAIN BREEZE-AD4

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

constitutioneel eczeem, extreem droge huid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atopische Dermatitis, Baricitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is het percentage patiënten dat in week 16 een Investigator's Global Assessment (IGA) van 0 of 1 bereikt met een ≥ 2 -puntsverbetering.

Secundaire uitkomstmaten

Er zijn diverse secundaire variabelen, waarvan de volgende de belangrijkste variabelen zijn:

- Percentage patiënten dat in week 16 een IGA van 0 of 1 bereikt met een verbetering van ≥ 2 punten
- Percentage patiënten dat na 16 weken EASI75 bereikt
- Percentage patiënten dat na 16 weken EASI90 bereikt
- Procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de EASI-score na 16 weken

- Percentage patiënten dat na 16 weken SCORAD75 bereikt
 - Percentage patiënten dat een 4-puntsverbetering in Itch NRS bereikt na 16, 4, 2 en 1 we(e)k(en)
 - Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de score van item 2 van de ADSS na 16 weken en 1 week.
 - Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in Skin Pain NRS na 16 weken
 - Percentage patiënten dat in week 24 een IGA bereikt van 0 of 1 met een ≥ 2 -puntsverbetering ten opzichte van de uitgangswaarde
 - Percentage patiënten dat na 24 weken EASI75 bereikt
- Raadpleeg paragraaf 4 van het protocol voor alle andere secundaire variabelen en die van het subonderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis (AD), of atopisch eczeem, is een veel voorkomende, chronische, recidiverende, sterk symptomatische inflammatoire huidaandoening. Patiënten met AD hebben soms huidlaesies die acuut kunnen zijn met sijpelende, korstige, geërodeerde blaasjes of pukkels op erythemateuze plaques. Patiënten kunnen ook laesies hebben met een subacute verschijningsvorm, met dikke en ontvelde plaques, of met een chronische verschijningsvorm, met gelicheni*ceerde, licht gepigmenteerde ontvelde plaques. Atopische dermatitis veroorzaakt pruritus gedurende de dag, hetgeen de primaire bron van morbiditeit bij deze aandoening is. Pruritus leidt vaak tot cyclus van *jeuken-krabben*, wat de epidermale barrière verder aantast en resulteert in droge huid, tot microbiële kolonisatie en ook tot secundaire infecties, waarbij 36% van de patiënten meldt dat ze vaak of continu krabben tot de huid gaat bloeden. Pruritus door AD kan 's nachts ernstiger worden, wat leidt tot slaapverstoringen, waarbij ongeveer 27% van de volwassen patiënten met AD slaapverstoringen heeft vanwege jeuk. Bij volwassen patiënten met matige tot ernstige AD gingen de slaapkwaliteit en -latentie duidelijk gepaard met een

slechte kwaliteit van leven.

In de klinische praktijk wordt AD geclassificeerd als licht, matig of ernstig, gebaseerd op uiteenlopende klinische kenmerken, waaronder de ernst van de huidlaesies en pruritus en de omvang van de aandoening (aangedaan lichaamsoppervlak (BSA)).

Terwijl lichte AD beheerst kan worden door een deugdelijke huidverzorging en topische anti-inflammatoire behandelingen (topische corticosteroïden (TCS) en topische calcineurineremmers (TCI)), vergen matige en ernstige AD meestal extra behandelingen zoals fotherapie of systemische immunosuppressiva.

Cyclosporine A (CyA) is in de meeste Europese landen goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met ernstige AD en in Japan voor AD die niet beheerst kan worden met bestaande therapieën, en wordt off-label gebruikt in de VS en andere geografische gebieden. Cyclosporine A wordt doorgaans beschouwd als een eerstelijns optie voor patiënten die een immunosuppressieve behandeling nodig hebben. Het veiligheidsprofiel van CyA beperkt echter het gebruik ervan tot een kortdurende behandeling van acute opflakkingen; voor chronische ernstige AD mag de behandelduur niet langer zijn dan 1 jaar. Derhalve is er behoefte aan een andere therapie voor patiënten met matige tot ernstige AD die afhankelijk zijn van systemische therapieën, met name voor diegenen bij wie de behandeling met cyclosporine niet aanslaat of die cyclosporine niet verdragen, of voor diegenen met een contra-indicatie voor cyclosporine.

Tot voor kort waren er geen door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde systemische behandelingen voor patiënten met matige tot ernstige AD, met de uitzondering van systemische corticosteroïden. In maart 2017 werd Dupixent-injectie (dupilumab), een IgG4-monokonaal antilichaam dat interleukine (IL)-4 en IL-13 remt, goedgekeurd door de FDA voor deze patiëntenpopulatie (bijsluiter Dupixent, 2017). In de Europese Unie is cyclosporine het enige middel dat is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met ernstige AD. In een recentelijk voltooid fase 2 onderzoek (I4V-MC-JAHG (JAHG)) werd de veiligheid en werkzaamheid van baricitinib (een Janus kinaseremmer (JAK-remmer)) geëvalueerd bij AD. De resultaten lieten een significante verbetering in de ernst van de ziekte zien vergeleken met placebo en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Afgezien van AD is baricitinib ook bestudeerd bij fase 3-patiënten met reumatoïde artritis (RA) en in fase 2-patiënten met diabetische nefropathie, matige tot ernstige psoriasis en systemische lupus erythematosus.

Baricitinib is toegediend aan gezonde proefpersonen als een eenmalige dosis variërend van 1 tot 40 mg en als een te herhalen dosis variërend van 2 tot 20 mg. Baricitinib is ook toegediend aan patiënten met RA in doses van dagelijks 15 mg gedurende 4 weken, dagelijks 10 mg gedurende 24 weken, dagelijks 8 mg gedurende 76 weken en lagere doses tot dagelijks 4 mg gedurende ongeveer 7

jaar. Tot en met 13 februari 2019 zijn bijna 3861 patiënten in het RA-programma behandeld met baricitinib met een dosis van 2 mg eenmaal daags (q.d.) of 4 mg q.d. Van deze patiënten werden meer dan 2700 patiënten een jaar lang behandeld met baricitinib en werden meer dan 2100 patiënten meer dan twee jaar behandeld met baricitinib.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het testen van de hypothese dat baricitinib in hoge dosis in combinatie met topische corticosteroïden (TCS) of baricitinib in middelmatige dosis in combinatie met TCS superieur is aan placebo in combinatie met TCS bij de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Testen van de hypothese dat baricitinib in lage dosis + topische corticosteroïden (TCS) superieur is aan placebo + TCS bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis.
- Vergelijken van de werkzaamheid van baricitinib in hoge dosis + TCS, baricitinib in middelmatige dosis + TCS of baricitinib in lage dosis + TCS ten opzichte van placebo + TCS bij atopische dermatitis tijdens de dubbelblinde placebogecontroleerde behandelperiode, vastgesteld op basis van de verbetering van de verschijnselen en symptomen van atopische dermatitis.
- Vergelijken van de werkzaamheid van baricitinib in hoge dosis + TCS, baricitinib in middelmatige dosis + TCS of baricitinib in lage dosis + TCS ten opzichte van placebo + TCS bij atopische dermatitis tijdens de dubbelblinde placebogecontroleerde behandelperiode, beoordeeld op de door patiënten gerapporteerde uitkomstmaten.

Tijdens de langdurige verlenging (periode 3) gaan geschikte patiënten deelnemen in een downtitratie subonderzoek.

In onderzoek JAIN wordt de mogelijkheid opgenomen om baricitinib te downtitreren bij patiënten die respondenten (IGA 0 of 1) zijn or partiële respondenten (IGA 2) in de context van een gerandomiseerd downtitratie-subonderzoek dat start in week 52. In onderzoek JAIN wordt ook de mogelijkheid bekeken om niet-respondenten (IGA ≥ 3) tijdens periode 3 te uptitreren.

Onderzoeksopzet

Onderzoek I4V-MC-JAIN (JAIN) is een fase-3, multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van baricitinib in lage dosis q.d., in middelmatige dosis q.d. en in hoge dosis q.d. in combinatie met TCS worden geëvalueerd bij patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis (AD) bij wie cyclosporine niet werkte of die intolerant zijn of een contra-indicatie hebben voor cyclosporine.

Het onderzoek is opgedeeld in 5 periodes: een 5 weken durende screeningsperiode, een 1 jaar durende dubbelblinde behandelingsperiode (week 0 tot en met week 52), een 1 jaar durende dubbelblinde, langedurende verlenging (week 52 tot en met week 104) die een gerandomiseerd downtitratie subonderzoek omvat, een overbruggende verlenging die tot 96 weken kan duren (week 104 tot en met week 200), en een 4 weken durende controleperiode na behandeling.

Ongeveer 500 patiënten ≥ 18 jaar worden in een verhouding van 1:1:2:1 gerandomiseerd naar placebo q.d., baricitinib in lage dosis q.d., baricitinib in middelmatige dosis q.d. of baricitinib in hoge dosis q.d. (100 patiënten in de placebogroep; 100 patiënten elk in de groepen met baricitinib in lage dosis en in hoge dosis en 200 patiënten in de behandelgroep met baricitinib in middelmatige dosis). Patiënten worden bij de randomisatie gestratificeerd op basis van de ernst van de ziekte (Investigator's Global Assessment (IGA) 3 versus 4) en op geografisch gebied als de geplande toewijzingen per land dit rechtvaardigt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit onderzoek omvat een vergelijking van placebo, baricitinib in lage dosis, baricitinib in middelmatige dosis en baricitinib in hoge dosis, dagelijks eenmalig oraal toegediend. Tabel 3 van het protocol toont de behandel-schema's.

Inschatting van belasting en risico

In onderzoek I4V-MC-JAHG (JAHG), het fase 2-onderzoek met baricitinib naar matige tot ernstige AD, lieten middelmatige en hoge doses baricitinib een snelle verbetering zien bij zowel door de arts als door de patiënt gerapporteerde verschijnselen en symptomen van AD, waaronder verbetering ten aanzien van huidontsteking, jeuk, slaapverstoringen en kwaliteit van leven.

Het onderzoeksgeneesmiddel brengt verschillende risico's met zich mee. Ernstige infecties, veneuze trombo-embolische voorvallen, hepatotoxiciteit en misvormingen van foetussen zijn aangetroffen als mogelijke belangrijke potentiële risico's van baricitinib in RA-onderzoeken. Raadpleeg voor meer informatie paragraaf 3.2 in het protocol en de Investigator's Brochure.

De proefpersonen ondergaan daarnaast een aantal onderzoeksprocedures, zoals het invullen van vragenlijsten, bloedafnames en röntgenopnamen. Deze procedures kunnen gepaard gaan met bepaalde (onbekende) risico's.

Voordelen: In onderzoek I4V-MC-JAHG (JAHG), het fase 2-onderzoek met baricitinib naar matige tot ernstige AD, lieten middelmatige en hoge doses baricitinib een snelle verbetering zien bij zowel door de arts als door de patiënt gerapporteerde verschijnselen en symptomen van AD, waaronder verbetering ten aanzien van huidontsteking, jeuk, slaapverstoringen en

kwaliteit van leven.

In de context van de groeiende kennis is de baten-risicoverhouding van baricitinib voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige AD als gunstig beoordeeld.

Meer informatie over de bekende en verwachte voordelen, risico's, ernstige bijwerkingen en redelijkerwijze te verwachten bijwerkingen van baricitinib staat vermeld in de Investigator*s Brochure.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Eastgate road 11
Cork T45 KD39
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Eastgate road 11
Cork T45 KD39
IE

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)

Patiënten kunnen deelnemen aan dit onderzoek als ze aan een of meer van de volgende criteria voldoen:

- Ze zijn gedurende ten minste 12 maanden gediagnosticeerd met matig tot ernstig atopisch eczeem (atopische dermatitis).
- Ze hebben binnen 6 maanden voorafgaande aan de screening een ontoereikende respons op of intolerantie voor bestaande topische (aangebracht op de huid) geneesmiddelen.
- Ze zijn bereid om te stoppen met bepaalde behandelingen voor eczeem (zoals systemische en topische behandelingen gedurende een washoutperiode en tijdens het onderzoek).
- Ze stemmen in met dagelijks gebruik van emollientia.
- Ze hebben een medische contra-indicatie voor cyclosporine A of hadden een intolerantie en/of onacceptabele toxiciteit of ontoereikende respons op cyclosporine A in het verleden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden uitgesloten voor inschrijving voor het onderzoek als ze aan een of meer van de volgende criteria voldoen:

- Ze hebben momenteel last of een geschiedenis van andere gelijktijdige huidaandoeningen (bijv. psoriasis of lupus erythematosus), of een geschiedenis van erythrodermische, refractaire of instabiele huidziekte die regelmatig opname in een ziekenhuis en/of intraveneuze behandeling voor huidinfecties vereist.
- Ze hebben een geschiedenis van eczema herpeticum in de afgelopen 12 maanden en/of een geschiedenis van 2 of meer episodes van eczema herpeticum in het verleden.
- Deelnemers die momenteel een huidinfectie hebben die behandeling vereist of die momenteel worden behandeld met topische of systemische antibiotica.
- Ze hebben een ernstige ziekte die naar verwachting het gebruik van systemische corticosteroïden vereist of die anderszins invloed heeft op onderzoeksdeelname of intensieve controles vraagt (bijv. instabiele chronische astma).
- Ze hebben de volgende behandelingen gehad:
 - o Monoklonale antilichamen gedurende minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaande aan randomisatie.
 - o Kregen een eerdere behandeling met een orale Janus-kinaseremmer (JAK-remmer).
 - o Ze hebben binnen 2 weken voorafgaand aan opname in het onderzoek of binnen 6 weken voorafgaand aan de geplande randomisatie parenterale corticosteroïden toegediend gekregen via intramusculaire of intraveneuze (i.v.) injectie of

hebben, naar verwachting, parenterale injectie van corticosteroïden nodig tijdens het onderzoek.

o Ze hebben binnen 2 weken voorafgaand aan opname in het onderzoek of binnen 6 weken voorafgaand aan de geplande randomisatie een intra-articulaire injectie met corticosteroïden gehad.

- Ze hebben hoge bloeddruk, gekenmerkt door een herhaalde systolische bloeddruk > 160 millimeter kwik (mmHg) of diastolische bloeddruk > 100 mmHg.

- Ze hebben binnen de laatste acht weken een omvangrijke chirurgische ingreep gehad of plannen een omvangrijke chirurgische ingreep tijdens het onderzoek.

- Ze hebben binnen 12 weken van screening een of meer van de volgende voorvallen meegemaakt:

veneus trombo-embolisch voorval (VTE), myocardinfarct (MI), instabiele ischemische hartaandoening, beroerte of hartfalen stadium III/IV overeenkomstig de richtlijnen van de New York Heart Association.

- Ze hebben een geschiedenis van terugkerende (≥ 2) veneus trombo-embolische voorvallen of lopen, naar oordeel van de onderzoeker, een groot risico op VTE.

- Ze hebben een geschiedenis of huidige klachten van cardiovasculaire, respiratoire, hepatische, chronische leveraandoening, van maagdarm-, endocriene, hematologische, neurologische, lymfoproliferatieve aandoening of neuropsychiatrische aandoeningen of een andere ernstige en/of instabiele ziekte.

- Ze hebben een huidig of recentelijk klinisch ernstige virale, bacteriële, schimmel- of parasitaire infectie, waaronder herpes zoster, tuberculose.

- Ze vertonen specifieke afwijkingen bij laboratoriumonderzoek.

- Ze hebben bepaalde behandelingen gekregen die contra-geïndiceerd zijn.

- Ze zijn zwanger of geven borstvoeding.

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:	28-07-2018
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Olumiant
Generieke naam:	Baricitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2017-004574-34-NL
CCMO	NL63684.056.18

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 25-01-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

20-01-2021