

Een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen, waarin de effecten van 78 weken behandeling met omalizumab als aanvullende behandeling op markers voor luchtwegontsteking en remodellering worden onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig, persistent allergische astma die inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-agonisten gebruiken.

Gepubliceerd: 26-02-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

*Primaire doelstelling: Het vaststellen van het effect van 78 weken behandelen met omalizumab vergeleken met placebo op het aantal subepitheliale eosinofielen, een marker van luchtwegontsteking, bij patiënten met persisterend matige tot ernstige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32348

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

astma, luchtwegontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: asthma, luchtweg infectie, omalizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Het evalueren van het effect van 78 weken behandelen met omalizumab vergeleken met placebo op bijkomende markers van luchtwegontsteking, waaronder het aantal interleukine 13+- of 4+-cellen, en andere toepasselijke markers, beoordeeld in bronchusbiopten.
- * Het evalueren van de klinische werkzaamheid van 78 weken behandelen met omalizumab vergeleken met placebo bij patiënten met matige tot ernstige astma, gebaseerd op het aantal klinisch significante astma-exacerbaties, spirometrie, GETE (global evaluation of treatment effectiveness [globale evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling]) na 16 weken behandelen, FENO (fractional exhaled nitric oxide [gefractioneerd uitgeademd stikstofmonoxide]) en astmaregulering als gemeten met de ACQ (Asthma Control Questionnaire)

[vragenlijst astmaregulering]).

- * Het evalueren van het effect van 52 weken en 76 weken behandelen met omalizumab vergeleken met placebo op markers van luchtwegontsteking, zoals eosinofielen, chemokinen en cytokinen, in opgewekt sputum.
- * Het evalueren van de correlatie tussen de bronchusbioptparameters en klinische werkzaamheid en markers van systemische ontsteking (zoals het aantal circulerende eosinofielen en vrij IgE) na 78 weken behandelen met omalizumab vergeleken met placebo.
- * Het uitvoeren van explorerende farmacogenomische studies ter identificatie van genexpressiepatronen, eiwitten en metabolieten van bloed die verband houden met de behandelrespons op omalizumab of die mogelijk correleren met de ernst of de progressie van astma.
- * Het uitvoeren van explorerende analyses van serumcytokinen en markers van systemische ontsteking die verband houden met de behandelrespons op omalizumab of die mogelijk correleren met de ernst of de progressie van astma.

Secundaire uitkomstmaten

Zie boven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek wordt het geneesmiddel Xolair (omalizumab) onderzocht. Xolair is een geneesmiddel dat een *monoklonaal antilichaam* wordt genoemd. De werking berust op blokkering van antistoffen (immunoglobuline E: IgE), die in het lichaam van allergische astmapatiënten worden aangemaakt nadat zij in contact zijn gekomen met allergische stoffen. Aangetoond is dat Xolair op deze manier astmklachten en het aantal astma-exacerbaties kan verminderen.

Deze studie heeft ten doel het onderzoeken van het effect van omalizumab op het aantal weefseleosinofielen en andere ontstekings- en remodeleringsmarkers van de luchtwegen, waaronder de dikte van de lamina reticularis, bij patiënten met matige tot ernstige astma met persisterende symptomen en bewijs van luchtwegontsteking ondanks behandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-agonisten. In deze studie wordt voorts onderzocht wat de correlatie is tussen systemische en pulmonale ontsteking en wat de correlatie is tussen klinische uitkomsten en veranderingen in het weefsel, een en ander bedoeld om in de toekomst zonder invasieve bronchoscopie patiënten met weefseleosinofilie gemakkelijker te identificeren en hun respons op behandeling vast te stellen.

Doel van het onderzoek

*Primaire doelstelling: Het vaststellen van het effect van 78 weken behandelen met omalizumab vergeleken met placebo op het aantal subepitheliale eosinofielen, een marker van luchtwegontsteking, bij patiënten met persisterend matige tot ernstige allergische astma.

* Secundaire doelstellingen: Het evalueren van het effect van 78 weken behandelen met omalizumab vergeleken met placebo op subepitheliale mestcellen en CD4+-T-lymfocyten als markers van luchtwegontsteking, en op de dikte van het reticulaire basaalmembraan als marker van luchtwegremodellering, beoordeeld in bronchusbipten.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationale multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen voor onderzoek naar de effecten van 78 weken behandelen met omalizumab op markers van luchtwegontsteking en -remodellering bij patiënten met persisterende matige tot ernstige astma. Patiënten die in deze studie worden opgenomen, zijn patiënten van 18 tot 60 jaar oud met de diagnose matig tot ernstig allergisch astma met persisterende luchtwegontsteking en persisterende symptomen ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden (≥ 800 µg beclometasondipropionaat [BDP] per dag of een equivalente totale dosis ex toedieningshulpmiddel) en langwerkende bèta-2-agonisten (als vaste of als afzonderlijke combinatiebehandeling).

Inschatting van belasting en risico

De huidpriktest die wordt uitgevoerd leidt in een zeer beperkt aantal gevallen tot allergische reacties waarbij het hele lichaam wordt aangedaan. Bloedprikken is een standaardprocedure die tijdelijk ongemak, pijn, een geringe bloeditstorting op de afnameplaats of flauwvallen kan veroorzaken. Er kan plaatselijke stolselvorming en/of een infectie optreden, maar dit komt

zelden voor.

De manchet van de bloeddrukmeter kan ongemak of een bloeditstorting op de bovenarm veroorzaken.

Van de onderzoeksmedicatie waren bij klinische studies de meest voorkomende bijwerkingen reacties op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling, roodheid, jeuk en hoofdpijnen. De meeste reacties waren mild of matig qua ernst.

Tijdens de bronchoscopie is het in zeldzame gevallen mogelijk dat een bronchoscopie luchtwegvernauwing, hypoxemie, koorts, een allergische reactie op middelen voor lokale verdovingen of een bloeding veroorzaakt.

Het is mogelijk dat geïnduceerde sputumafname luchtwegvernauwing veroorzaakt.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

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)

1. patiënten van 18 tot 60 jaar oud
2. met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg en ≤ 150 kg en een totale IgE-concentratie in serum van ≥ 30 tot ≤ 700 IU/ml. De combinatie van lichaamsgewicht en totale IgE-concentratie in serum moet binnen de doseringscellen vallen van de goedgekeurde Europese doseringstabel
3. patiënten met matige tot ernstige allergische astma met persisterende symptomen ondanks gebruik van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende bèta-agonist (d.w.z. behandelstap 4 of 5 volgens de GINA-richtlijnen 2006 - bijlage 3)
4. met $\geq 2\%$ eosinofilie in opgewekt sputum bij bezoek 1 en 2
5. met een positieve huidtest (diameter kwaddel * 3 mm) of RAST-test voor ten minste één permanent aanwezig aero-allergeen (bijv. stofmijt, huidschilfers van katten en/of honden, kakkerlakken), gedocumenteerd in de voorgaande 2 jaar of aangetoond bij bezoek 1, en waaraan de patiënt regelmatig (de meeste dagen) voor de duur van de studie wordt blootgesteld. Aanvullend kan er een RAST-test worden gedaan bij patiënten met een dubieus huidtestresultaat. Patiënten met een totale IgE-concentratie ≤ 76 IU moeten een ondubbelzinnig positieve RAST-test (≥ 71 IU/mL) hebben om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie. In bijlage 7 zijn huidtestprocedures te vinden
6. met een FEV1 $\geq 60\%$ van de voorspelde normaalwaarde voor de patiënt (aantoonbaar ten minste 6 uur na het laatste gebruik van een kortwerkende bèta-2-agonist en 12 uur na het laatste gebruik van een langwerkende bèta-2-agonist) bij bezoek 1. Het voorspelde % FEV1 moet bij het tweede screeningsbezoek (bezoek 2) en het randomisatiebezoek (bezoek 3) stabiel zijn (binnen 10%)
7. gebruik van een hoge dosis inhalatiecorticosteroïd ≥ 800 µg per dag, BDP [beclometasondipropionaat] of een equivalent daarvan, als monotherapie of vaste dosiscombinatie, en een reguliere geïnhaleerde stabiele dosis langwerkende bèta-2-agonist gedurende ten minste 3 maanden vóór de screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere behandelingen/medicatie:
 - patiënten die onderstaande krijgen:
 - een bèta-adrenerge antagonist (bijv. propranolol) of bij wie gebruik hiervan tijdens de studie wordt voorzien
 - methotrexaat, goudzouten, ciclosporine of troleandomycine in de 3 maanden vóór bezoek 1 of bij wie gebruik hiervan tijdens de studie wordt voorzien
 - een desensibilisatiebehandeling met een stabiele onderhoudsdosis gedurende minder dan 3 maanden vóór het screeningsbezoek (bezoek 1)
 - een onderhoudsdosis systemische corticosteroïden
 - leukotriënenreceptorantagonisten, theofylline of orale of geïnhaleerde anticholinergica
 - patiënten die eerder omalizumab hebben gehad

2. Gelijktijdige ziekten/aandoeningen en een voorgeschiedenis met ziekten/aandoeningen:
- patiënten die wegens exacerbatie van hun astma behandeld zijn in de 4 weken vóór randomisatie
 - patiënten die roken of een rokersvoorgeschiedenis > 10 pakjaren hebben
 - patiënten met een verhoogde IgE-concentratie in serum met een andere dan een allergische oorzaak (bijv. parasitaire infecties, hyperimmunoglobuline-E-syndroom, wiskott-aldrichsyndroom of klinische allergische bronchopulmonale aspergillose)
3. Overgevoeligheid voor een bestanddeel:
- patiënten die overgevoelig zijn voor (een van de) bestanddelen, waaronder hulpstoffen (sucrose, histidine, polysorbaat 20) van de onderzoeksmedicatie of voor geneesmiddelen die verwant zijn aan omalizumab (bijv. monoklonale antistoffen, polykonaal gammaglobuline)
4. Exclusiecriteria voor flexibele fiberoptische bronchoscopie:
- voorgeschiedenis van allergische reacties op lokale tijdens de procedure te gebruiken anesthetica
 - een stollingsstoornis (bijv. afwijkend aantal trombocyten)
 - recent acuut myocardiinfarct, instabiele angina pectoris en andere door de onderzoeker relevant geachte medische aandoeningen
 - voorgeschiedenis van chronische CO₂-retentie
 - een patiënt die naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt is voor bronchoscopie
 - een patiënt die vanwege zijn of haar astma geïntubeerd is

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-05-2009
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Omalizumab
Generieke naam:	Xolair
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2007-004653-29-NL

NL21894.058.08