

MEA115575: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd multicenter onderzoek met parallelle groepen naar de toevoeging van een behandeling met mepolizumab om het steroïdgebruik te verminderen bij patiënten met ernstig therapieresistent astma (MEA115575)

Gepubliceerd: 23-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Vergelijken van de effecten van mepolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling in vergelijking met placebo op de mogelijkheid tot reductie van het gebruik van orale corticosteroïden als onderhoudsbehandeling. Secundair: veiligheid,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37249

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEA115575

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma; astma bronchiale

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, ernstig, mepolizumab, placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

% reductie van orale steroiden in week 24 in vergelijking met baseline.

Secundaire uitkomstmaten

% proefpersonen dat minimaal een 50% reductie in steroiden bereikt of maximaal

5,0 mg per dag nodig heeft, mediane % reductie steroiden, % patiënten met

complete reductie, klinisch significante exacerbaties, idem met vroegtijdige

beëindiging studie, veranderingen in St George questionnaire, FEV1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mepolizumab wordt momenteel ontwikkeld ter behandeling van ernstig astma bronchiale. Mepolizumab is een gehumaniseerd anti-interleukine 5 antilichaam dat bindt aan IL-5 en dit inactieveert. IL-5 is het belangrijkste eosinofilieregulerende cytokine. Het is essentieel voor de ontwikkeling en vrijgifte van eosinofielen uit het beenmerg en stimuleert de hechting aan endotheelcellen. Het bevordert het voortbestaan en de activatie van eosinofielen. We gaan ervan uit dat eosinofielen een belangrijke rol spelen bij het voortbestaan van een ontsteking van de luchtwegen. Mepolizumab heeft een hoge affiniteit voor humaan IL-5 en blokkeert de binding aan en de activatie van de IL-5 receptor (CD125). De veronderstelling is dat blokkade van IL-5 door mepolizumab de eosinofiele ontstekingsreactie zal verminderen bij patiënten met

ernstig therapieresistent astma, die afhankelijk zijn van onderhoudsbehandeling met steroïden. Dit concept is eerder onderzocht in een kleine studie (N= 20) bij astmatici met persistente eosinofilie in het sputum. Hieruit bleek, dat mepolizumab goed verdragen werd en het mogelijk maakte om de hoeveelheid prednison ter voorkoming van exacerbaties te verminderen, terwijl ook de aantallen eosinofielen in bloed en sputum daalden en de longfunctie en kwaliteit van leven verbeterden.

Recent is een studie met intraveneus mepolizumab bij meer dan 600 proefpersonen met slecht gecontroleerd therapieresistent astma afgesloten. Alle 3 onderzochte doseringen (75 mg, 250 mg and 750 mg) gaven een klinisch significante afname van ernstige exacerbaties in vergelijking met placebo. Er was een belangrijke en blijvende onderdrukking van de eosinofielen in het bloed zichtbaar. Het veiligheidsprofiel was in alle armen vergelijkbaar met placebo.

Er is een PK/PD model voor mepolizumab ontwikkeld met gegevens uit voorgaande studies. In 2 van deze 5 studies werd mepolizumab subcutaan toegediend. Het model geeft een goede beschrijving van de relatie tussen plasmaconcentratie van mepolizumab en eosinofielentelling (onafhankelijk van de toedieningsweg). De biologische beschikbaarheid van s.c. mepolizumab is ongeveer 75%. Daarom is voor de huidige studie een dosering van 100 mg s.c. gekozen, waarvan een zelfde exposure verwacht wordt als van een i.v. dosering van 75 mg. Er is voor een s.c. toediening gekozen, omdat deze doorgaans als patiëntvriendelijker gezien wordt en makkelijker toedienbaar is.

Het doel van de huidige studie is om de werkzaamheid van mepolizumab als toevoeging aan de huidige standaardbehandeling bij patiënten met ernstig therapieresistent astma te onderzoeken. De primaire variable is de mogelijkheid tot reductie van de orale corticosteroïddosering.

In NL worden geen minderjarigen in de studie ingesloten.

Doel van het onderzoek

Primair: Vergelijken van de effecten van mepolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling in vergelijking met placebo op de mogelijkheid tot reductie van het gebruik van orale corticosteroïden als onderhoudsbehandeling.

Secundair: veiligheid, verdraagbaarheid, andere werkzaamheidsparameters, kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase III onderzoek met parallelle groepen. Randomisatie (1:1) naar

- * Mepolizumab 100 mg s.c. elke 4 weken

- * Placebo elke 4 weken.

Continuering van standaardbehandeling voor het astma.

Salbutamol hulpmedicatie.

Inlooperperiode met instelling op zo laag mogelijke effectieve dosering oraal prednis(ol)on (3-8 weken).

Behandelfase 24 weken. Week 4-20: dosisreductie van orale steroïden.
Mogelijkheid voor deelname aan open vervolgstudie.
Follow-up fase 8 weken (voor degenen die niet aan vervolgstudie meedoen).
Ca. 120 patiënten.
Onafhankelijke DSMB.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met mepolizumab of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.
Belasting: 10 bezoeken in ca. een half jaar. Duur 1-3 uur.
6 s.c. injecties (1 ml)
Bloedonderzoek 9x (totaal ca. 125 ml)
Lichamelijk onderzoek 2x
Longfunctie 9x
ECG 6x
Dagelijks piekstroom meten
Dagboekje gebruik steroïden, hulpmedicatie, klachten, slaapstoornissen,
piekstroommetingen, andere ziekten, nieuwe medicatie
Vragenlijsten (klachten, slaap, depressiviteit, dagelijkse bezigheden) 1x 6, 3x
5, 1x 2, 2x 1
Optioneel farmacogenetisch bloedonderzoek (1x 6 ml).

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
Zeist 3705 LZ
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
Zeist 3705 LZ
NL

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)

- * Minimaal 12 jaar bij bezoek 1 en minimaal 45 kg (in NL minimaal 18 jaar).
- * Ernstig astma en een goed gedocumenteerde behoefte aan onderhoudsbehandeling met systemische corticosteroïden in de laatste 6 maanden en gebruik van een stabiele dosering in de laatste 4 weken. Zie protocol pagina 23 voor details.
- * Gedocumenteerde behoefte aan onderhoudsbehandeling met hoge dosis inhalatiesteroïden in de afgelopen 6 maanden. Zie protocol pagina 23 voor details.
- * Op dit moment behandeling met een extra middel tegen astma sinds minimaal 3 maanden OF eerder gebruik en falen ervan gedurende minimal 3 aaneengesloten maanden in de afgelopen 12 maanden.
- * Gedocumenteerd eosinofiel astma of hoge waarschijnlijkheid daarvan. Zie protocol pagina 23 voor details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Rokers en mensen met een rookgeschiedenis *10 pakjaren.
- * Klinisch belangrijke longaandoening behalve astma.
- * Andere aandoening die tot eosinofilie aanleiding kunnen geven.
- * Omalizumab [Xolair] in de laatste 130 dagen.
- * Biologicals (behalve Xolair) voor ontstekingsziekten minder dan 5 halfwaardetijden geleden.
- * Deelname aan eerder onderzoek met mepolizumab, waarin de patiënt het onderzoeksgeneesmiddel heeft gekregen.
- * Zwangerschap of 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:	29-10-2012
Aantal proefpersonen:	27
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	mepolizumab
Generieke naam:	mepolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 18-10-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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
Ander register	clinicaltrials.gov; registratienummer n.n.b.
EudraCT	EUCTR2012-001497-29-NL
CCMO	NL41502.018.12