

Een fase 3, 24 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid van subcutaan toegediend reslizumab (110 mg elke 4 weken) bij patiënten met astma die van orale corticosteroïden afhankelijk zijn en een verhoogd aantal eosinofielen in het bloed hebben

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie bestaat erin het vermogen van eenmaal elke 4 weken subcutaan (sc) toegediend reslizumab (110 mg) om een corticosteroïdsparend effect (zoals aangetoond door een procentuele afname in het dagelijkse gebruik van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42431

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C38072-AS-30027

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

corticosteroïden afhankelijke astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc

Overige ondersteuning: Sponsor/ farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, corticosteroïden, Reslizumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire werkzaamheidsvariabele en het primaire werkzaamheidseindpunt voor deze studie zijn de gecategoriseerde procentuele afname in de dagelijkse dosis orale corticosteroïden tijdens week 20 tot 24 in vergelijking met de dosis aan het einde van de optimalisatiefase. De procentuele afname wordt als volgt gecategoriseerd:

- 90% tot 100%
- 75% tot 90%
- 50% tot 75%
- >0% tot 50%
- Geen afname in de dosis orale corticosteroïden of verlies van controle over astma bij baseline tijdens weken 20 tot 24, of stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel.

Verlies van controle over astma bij baseline wordt gedefinieerd als de waarde

van een geforceerd uitgeademd volume in 1 seconde (FEV1) van minder dan 80% van baseline bij het bezoek in week 24, of klinisch significante verergering in de score op de Asthma Control Questionnaire (ACQ)-6 (verandering in score van 0,5) bij het bezoek in week 24 in vergelijking met baseline, en/of klinische verergering van astma (zoals gedefinieerd in het protocol) tijdens weken 20 tot 24.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoek variabelen en uitkomstmaten voor deze studie zijn als volgt:

- De proportie patiënten die een afname van $\geq 50\%$ in de dosis orale corticosteroïden bereiken tijdens weken 20 tot 24 met behoud van controle over astma
- De proportie patiënten die een afname tot een dagelijkse dosis van ≤ 5 mg bereiken tijdens weken 20 tot 24 met behoud van controle over astma.
- Percentage verandering van DoR / uitgangswaarde in de OCS dosis in week 20-24.
- De proportie patiënten die een afname van minder dan 5 mg in de dosis orale corticosteroïden bereiken (d.w.z. patiënten met een minimale en geen respons) in weken 20 tot 24 met behoud van controle over astma.
- Klinische verergering van astma gerelateerd aan:
 - Op Jaarbasis een klinisch astma uitbarsting, waarvoor een bust van corticosteroïden nodig is (injectie of oraal voor minstens de dubbele dosis en voor tenminste 3 dagen) een astma-specifieke ziekenhuisopname; of een astma-specifieke afdeling spoedeisende hulp bezoek tijdens de behandeling periode (week 0-24).

- De proportie patiënten die stoppen met orale corticosteroïden tijdens weken

20 tot 24 met behoud van controle over astma.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De studie is voor patiënten bij wie de astma onvoldoende onder controle is op dagelijkse ICS alleen, de toevoeging van langwerkende beta-agonisten (LABAs) of en / of andere controller therapieën bieden vaak extra controle. Er zijn momenteel zeer weinig opties voor patiënten met ongecontroleerde astma op ICS / LABA. De zwaarst getroffen patiënten met astma kunnen dagelijks met orale corticosteroïden (OCS) doses astma onder controle te houden (GINA 2014). Het dagelijks chronisch gebruik van OCS gaat gepaard met ernstige bijwerkingen van het iatrogene syndroom van Cushing, zoals verhoogd risico op infecties, groeivertraging bij kinderen, hyperglycemie, lage botdichtheid, verhoogde bloeddruk, staar en bijnierinsufficiëntie. Het risico kan worden verminderd door het handhaven van de patiënten op de laagst mogelijke dosis van OCS en het gebruik van corticosteroïden sparende strategieën. Voor meer informatie zie background in protocol (sectie 1.1)

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie bestaat erin het vermogen van eenmaal elke 4 weken subcutaan (sc) toegediend reslizumab (110 mg) om een corticosteroïdsparend effect (zoals aangetoond door een procentuele afname in het dagelijkse gebruik van orale corticosteroïden) te produceren bij patiënten met astma die van orale corticosteroïden afhankelijk zijn en een verhoogd aantal eosinofielen in het bloed hebben, met behoud van controle over astma.

Secundaire doelstelling

De Secundaire doelstelling van deze studie is om de klinische voordelen beoordelen van reslizumab in het kader van de afname van orale corticosteroïden.

Exploratieve doelstellingen

De exploratieve doelstellingen van deze studie zijn:

- De invloed op het baselineniveau van de biomarker voor astma, periostine, in het bloed beoordelen op de werkzaamheid van reslizumab.
- Het verband beoordelen tussen de biomarker- en klinische werkzaamheidsvariabelen tijdens de behandeling met reslizumab.
- Het verband beoordelen tussen de geneesmiddelenconcentratie en de metingen inzake veiligheid en/of werkzaamheid.
- Het effect beoordelen van het stopzetten van reslizumab op de controle over

astma.

- Het effect van de gewijzigde dosis orale corticosteroïden beoordelen op de glykemische controle en metabole factoren bij patiënten met astma die van orale corticosteroïden afhankelijk zijn
- Het effect van de dosis orale corticosteroïden beoordelen op de score van de Sinonasal Outcome Test (SNOT)-22 bij patiënten met neuspoliepen.

Onderzoeksopzet

Deze fase 3, 24 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van subcutaan toegediend reslizumab (110 mg elke 4 weken) bij patiënten met astma die van orale corticosteroïden afhankelijk zijn en een verhoogd aantal eosinofielen in het bloed hebben. Er zullen ongeveer 152 deelnemen over een periode van ongeveer 62 weken. De studie uit 21 visites, waarvan een screening periode van maximaal 2 weken, een optimalisatie periode van maximaal 10 weken (om de dosis orale corticosteroïden te optimaliseren), een inlooperperiode van minimaal 2 weken, een behandelingsperiode van ongeveer 24 weken en een 8 weken follow up visite. Verwacht wordt dat de optimalisatieperiode korter zal zijn dan 10 weken voor de patiënten die zich op of dichtbij hun optimale dosis corticosteroïden bevinden bij inschrijving. Een bijkomend follow-up bezoek zal 28 weken na de laatste doses worden uitgevoerd voor het verzamelen van bloedmonsters. De screeningperiode voor geschiktheidsbepaling kan beginnen nadat de proefpersoon het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend heeft.

Optimalisatie periode (van maximaal 10 weken) minimale werkzame dosis orale corticosteroïden voor de patiënt te bepalen. De eerdere dosis orale corticosteroïden van de patiënt wordt gestandaardiseerd naar een equivalente dosis en regime van prednison om optimalisatie te faciliteren. Verwacht wordt dat de optimalisatieperiode korter zal zijn dan 10 weken voor de patiënten die zich op of dichtbij hun optimale dosis corticosteroïden bevinden bij inschrijving.

De Inlooperperiode (voor minimaal 2 weken) Patiënten waarbij de minimale werkzame dosis tussen de ≥ 5 mg en ≤ 40 mg blijft aan het einde van de optimalisatie fase mogen versneld de inlooperperiode door (na minimaal 2 weken). Tijdens de inloophase blijven patiënten hun dagelijkse dagboek voor controle over astma bijhouden en een PEF-meter gebruiken om de dagelijkse zelfmetingen van astmasymptomen uit te voeren terwijl ze hun minimale werkzame dosis orale corticosteroïden blijven behouden en eerdere achtergrondmedicatie voor astma ongewijzigd blijft.

De Behandelingsperiode (ongeveer 24 weken) bestaat uit het volgende:

- Inductie: De minimaal effectieve dosis van OCS zal worden gehandhaafd, onveranderd, gedurende de eerste 4 weken van de behandeling periode.
- Vermindering orale corticosteroïden: de minimale werkzame dosis orale corticosteroïden wordt verminderd overeenkomstig het protocol op geplande bezoeken aan het ziekenhuis vanaf het begin van week 5 (d.w.z. het einde van de inductieperiode) tot week 20, zolang wordt voldaan aan alle criteria. Week 20

is de laatste mogelijkheid om de dosis te verlagen.

Als de dosis orale corticosteroïden niet kan worden verminderd, moet deze constant worden gehouden of kan de dosis worden verhoogd naar een eerder niveau, volgens het oordeel van de onderzoeker, wordt voldaan aan de criteria voor het verminderen van de doses.

- Onderhoud: Dosis OCS wordt stabiel gehouden van week 20 tot het einde van week 24.

Opvolgingsperiode voor immunogeniciteitsonderzoek wordt uitgevoerd 28 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Reslizumab wordt eenmaal elke 4 weken toegediend als een vaste dosis van 110 mg, als een subcutane injectie in de bovenarm(en).

Inschatting van belasting en risico

8x Zwangerschapstest
20x Bloedonderzoek
1x Urine onderzoek
19x Lichamelijk onderzoek
19x lichaamsfuncties
3x Lengte en gewicht
2x ECG
10x Test Long functie
9x PK onderzoek (3ml of 1 theelepel bloed wordt er afgenomen)
1x allergie test
8x Vragenlijst
6x Toediening van studiemedicatie
Electronisch dagboek voor astma controle

Over het algemeen werd reslizumab goed verdragen bij het beoordeelde dosisbereik (d.w.z. van 0,03 tot 3,0 mg/kg). Bij de afgeronde klinische onderzoeken waren de meeste ongewenste voorvallen (symptomen) licht tot matig van ernst en hielden de meeste ongewenste voorvallen volgens de onderzoeker geen verband met het onderzoeksgeneesmiddel. Over het geheel genomen vormden de aard en de frequentie van de gemelde behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen geen aanleiding tot specifieke veiligheidsbedenkingen.

Bijwerkingen kunnen van persoon tot persoon variëren. Over het algemeen verdwijnen veel bijwerkingen nadat een geneesmiddel is stopgezet, maar in sommige gevallen kunnen de bijwerkingen ernstiger zijn en/of nooit meer verdwijnen. Bijwerkingen kunnen ook verdwijnen zonder dat een geneesmiddel wordt stopgezet.

Soms optredende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op 1000 gebruikers)

- Anafylactische reacties (ernstige systemische allergische reacties die kunnen bestaan uit jeuk, moeite met ademen, een piepende ademhaling, koorts, rillingen, veranderingen in de bloeddruk, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, overgeven, buikklachten, huiduitslag, roodheid of zwelling).
- Myalgie (spierpijn). Spierpijn kwam iets vaker voor bij patiënten die met reslizumab behandeld werden, maar er waren geen aanwijzingen voor spierletsel.

Aanvullende veiligheidsinformatie:

Naast de bijwerkingen die bij gebruik van reslizumab zijn waargenomen, kunnen mogelijk de volgende problemen optreden die verband houden met het gebruik van een biologisch anti-IL-5 monoclonaal antilichaamproduct (zoals reslizumab). Zij zijn in klinisch onderzoek niet vastgesteld als risico's:

- Parasitaire worminfecties: eosinofielen, een soort witte bloedcellen waarvan de concentratie in het bloed verlaagd wordt door anti-IL5-behandeling, kunnen een rol spelen bij de reactie van het immuunsysteem op parasitaire worminfecties. Het vermogen om worminfecties te bestrijden kan verminderd worden door een medicijn dat de concentratie eosinofielen verlaagt. In de klinische onderzoeken met reslizumab, die patiënten omvatten uit geografische regio's waar parasitaire worminfecties veel voorkomen, werden geen parasitaire worminfecties gemeld.
- Verhoogde kans op kanker: de rol van eosinofielen en IL-5 bij de bescherming tegen kanker is niet bekend. Het gebruik van medicijnen die invloed hebben op het immuunsysteem, kan vragen oproepen over de kans op kanker. In klinisch onderzoek werden echter geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogd kankerrisico bij patiënten die met reslizumab behandeld werden.
- Antilichamen tegen medicijnen (ADA - anti-drug antibodies) zijn antilichamen tegen bepaalde medicijnen, die door het immuunsysteem gemaakt worden en die niet onverwacht zijn bij biologische producten. Men maakt zich zorgen dat deze antilichamen de werking van het medicijn zullen verminderen of dat ze overgevoeligheidsreacties (allergieën) zullen veroorzaken. Antilichamen tegen reslizumab werden aangetroffen bij een klein aantal patiënten die met reslizumab behandeld werden, maar er werd geen invloed waargenomen op de effectiviteit of de veiligheid van de behandeling.

Het risico bestaat dat uw astma niet beter wordt en dat uw symptomen of toestand verergeren of niet verbeteren. Uw onderzoeksarts zal u echter nauwlettend volgen en eventuele ongewenste effecten of problemen in de gaten houden. U zult tijdens het onderzoek doorgaan met uw huidige astmamedicijnen.

Contactpersonen

Publiek

Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc

Moores Road 41
Frazer, Pennsylvania 19355
US

Wetenschappelijk

Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc

Moores Road 41
Frazer, Pennsylvania 19355
US

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)

- a. De patiënt is een man of vrouw, 12 jaar of ouder met een eerdere diagnose van astma. Patiënten van 12 tot <18 jaar oud worden uitgesloten van deelname in Zuid-Korea, Nederland en Argentinië, en patiënten van 66 jaar en ouder worden uitgesloten van deelname in Zuid-Korea.
- b. Er is schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen. Een patiënt van 12 tot <18 jaar moet instemming verstrekken en zijn/haar ouder(s) of wettelijke voogd(en) moet(en) toestemming geven.
- c. De patiënt heeft blijvend nood aan een gemiddelde dagelijkse onderhoudsdosis orale corticosteroïden of equivalent voor astma van tussen 5 en 40 mg tijdens de 3 maanden voorafgaand aan screening. Patiënten op een dosis orale corticosteroïden van >40 mg bij screening waarvan de onderzoeker van mening is dat hun dosis orale corticosteroïden kan

afnemen tot ≤ 40 mg tijdens de optimalisatieperiode, kunnen eveneens worden ingeschreven. Opmerking: een doseerschema van elke andere dag die binnen dit dagelijkse gemiddelde komt (d.w.z. 10 tot 80 mg) is toegestaan.

d. De patiënt heeft een gedocumenteerde eosinofielenwaarde in het bloed van minstens $300/\mu\text{l}$ tijdens de voorafgaande 12 maanden met minstens een gemiddelde dosis inhalatiecorticosteroiden (bv. $\geq 440 \mu\text{g}/\text{dag}$ fluticasonpropionaat of equivalent per dag), of $\geq 300/\mu\text{l}$ bij screening met chronische orale corticosteroiden of die manifest wordt tijdens de optimalisatieperiode van de orale corticosteroiden of op het bezoek in week -2 (einde van de optimalisatieperiode/aanvang van de inlooperperiode).

e. De patiënt heeft minstens $880 \mu\text{g}$ geïnhaleerd fluticasonpropionaat of equivalent per dag nodig gehad PLUS en ander onderhoudsgeneesmiddel(en) (bv. langwerkende bèta-agonist (LABA), langwerkende antimuscarine antagonist, leukotriene remmer of theofylline), of heeft een gedocumenteerde intolerantie voor een ander onderhoudsgeneesmiddel, gedurende minstens 6 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek. Voor de bereiding van een vaste dosis ICS/LABA, volstaat de hoogste dosis in dat bereik voor dit criterium. Voor patiënten van 12 tot <18 jaar, moet de ICS-dosis $\geq 440 \mu\text{g}/\text{dag}$ fluticasonpropionaat of equivalent per dag zijn. Opmerking: de dosis en het regime van onderhoudsgeneesmiddelen voor astma en elke allergieën immunotherapie dienen stabiel te zijn in de 30 dagen voorafgaand aan het ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde instemming/geïnformeerde toestemming.

f. De patiënt heeft FEV1-omkeerbaarheid van minstens 12% en een absolute verandering van minstens 200 ml na toediening van geïnhaleerde SABA volgens het standaardprotocol van de American Thoracic Society (ATS) of European Respiratory Society (ERS). Gezien de refractaire aard van de ziekte bij deze populatie en de invloed van hoge achtergrondonderhoudsgeneesmiddelen bij omkeerbaarheidstesten, zou gedocumenteerde FEV1-omkeerbaarheid van 12% of een provocatieconcentratie die een daling van 20% veroorzaakt in FEV1, voor methacholine van $\leq 8 \text{ mg}/\text{ml}$ binnen 24 maanden van het screeningbezoek, en uitgevoerd overeenkomstig de standaard ATS-/ERS-procedures, aan dit criterium voldoen.

g. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (niet chirurgisch steriel of gedurende 2 jaar postmenopauzaal), mogen uitsluitend partners van hetzelfde geslacht hebben of een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode toepassen en moeten instemmen met het gebruik van deze methode voor het verloop van de studie en gedurende 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Aanvaardbare anticonceptiemethoden omvatten intra-uteriene hulpmiddelen, systemische hormonale anticonceptie (oraal, geïmplant, transdermaal of geïnjecteerd), barrièremethode met zaaddodend middel, onthouding en partner die een vasectomie heeft ondergaan.

h. De patiënt moet bereid en in staat zijn om de studiebeperkingen na te leven, bereid en in staat zijn om de benodigde procedures te ondergaan en in het ziekenhuis te blijven voor de vereiste duur tijdens de studieperiode, en bereid zijn om terug te keren naar het ziekenhuis voor de follow upbeoordeling zoals vermeld in dit protocol.

i. De patiënt moet zijn/haar gebruikelijke regime van onderhoudsgeneesmiddelen voor astma blijven volgen zonder dit te wijzigen tijdens de screening-, optimalisatie-, inloop- en behandelingsperiode, met uitzondering van de dosis orale corticosteroiden die zal worden aangepast overeenkomstig het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a. De patiënt heeft een klinisch significante, ongecontroleerde medische aandoening (behandeld of niet behandeld) die zou kunnen interfereren met het studieschema of de studieprocedures en de interpretatie van de werkzaamheidresultaten of die een negatieve impact zou kunnen hebben op de veiligheid van de patiënt.
- b. De patiënt heeft een andere bijkomende onderliggende longaandoening (bv. chronische obstructieve longziekte, interstitiële longziekte, bronchiëctasie, eosinofiele granulomatose met polyangiitis (ook bekend als het syndroom van Churg-Strauss) of allergische bronchopulmonale aspergillose).
- c. De patiënt heeft een bekend hypereosinofiel syndroom.
- d. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van eender welke maligniteit binnen 5 jaar van het screeningbezoek, behalve voor behandelde en genezen niet-melanome huidkankers.
- e. De patiënt is zwanger of wil zwanger worden tijdens de studie of geeft borstvoeding. Elke vrouw die zwanger wordt, wordt uit de studie teruggetrokken.
- f. De patiënt vereist een behandeling voor verergering van astma binnen 4 weken van screening.
- g. De patiënt is een actieve roker (d.w.z. heeft gerookt binnen de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan screening) of heeft een voorgeschiedenis van roken ≥ 10 pak-jaren.
- h. De patiënt gebruikt momenteel eender welk systemisch immunosuppressief of immunomodulatorisch biologisch geneesmiddel (bv. anti immunoglobuline E monoklonale antistof (mAb) of andere mAb (bv. mepolizumab) of oplosbare receptor) of niet-biologisch geneesmiddel (bv. methotrexaat, cyclosporine), behalve orale corticosteroïden als onderhoudsgeneesmiddel voor de behandeling van astma. Eerder gebruik van dergelijke middelen dat >5 halfwaardetijden van het screeningbezoek plaatsvond, kan worden toegestaan, indien goedgekeurd door de medische begeleider.
- i. De patiënt heeft deelgenomen aan een klinische studie binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel voorafgaand aan screening, afhankelijk van wat langer duurt.
- j. De patiënt werd eerder blootgesteld aan benralizumab binnen 12 maanden van screening.
- k. De patiënt werd eerder blootgesteld aan reslizumab.
- l. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een immunodeficiëntieaandoening, waaronder het humaan-immunodeficiëntievirus.
- m. De patiënt heeft vermoedelijk een actueel drugs- en/of alcoholprobleem.
- n. De patiënt heeft een actieve helminthische parasitaire infectie gehad of werd daarvoor behandeld binnen 6 maanden van screening.
- o. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van allergische reacties of overgevoeligheid voor een bestanddeel van het onderzoeksgeneesmiddel.
- p. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van latexallergie. (De huidige voorgevulde injectiespuit heeft een naaldbescherming die natuurlijk rubber bevat.)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-06-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Reslizumab
Generieke naam:	Reslizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2015-001580-39-NL
CCMO	NL54883.075.15