

Een fase II, gerandomiseerd, dubbelblinde, placebo gecontroleerde, studie om diverse doseringen van AK001 te evalueren bij patiënten met matige tot ernstige polyposis nasi

Gepubliceerd: 26-04-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelstelling: Beoordeling van het effect op de vermindering in omvang van neuspoliepen bij toediening van 2 afzonderlijke doseringen AK001 in combinatie met een INS, in vergelijking met alleen een INS. Daarbij wordt gekeken naar de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42893

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AK001-002

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

neuspoliepen, Polyposis nasi

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MediServ

Overige ondersteuning: Allakos Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Nasaal, Polyposis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bij alle patiënten worden de volgende specifieke beoordelingen van de werkzaamheid gedaan:

- * TPS op basis van neusendoscopie (blinde, centrale beoordeling)
- * Omvang van de poliepen op grond van de Lund-Mackay-score op selectie van plaatsen met behulp van een CT-scan
- * Openheid van de luchtwegen van de neus, gemeten door middel van PNIF
- * Reukvermogen (UPSIT)
- * SNOT-22 (door de patiënt gerapporteerde symptomen)
- * VAS (door de patiënt gerapporteerde symptomen)
- * SF-36 (kwaliteit van leven)
- * Absolute tellingen eosinofielen en basofielen in het bloed
- * Onderzoeken van potentiële markers voor MC*s en eosinofielen en ontstekingsreacties in het bloed

Bij patiënten met astma worden de volgende extra beoordelingen van de werkzaamheid gedaan:

- * TPS op basis van neusendoscopie (blinde, centrale beoordeling)
- * Longfunctie (FEV1, FVC en FEF), door middel van spirometrie

* ACT

* Gebruik van spoed-medicatie tegen astma

Secundaire uitkomstmaten

De veiligheid en tolerantie worden zowel getest voor de 2 afzonderlijke doses AK001 als voor de combinatie van beide doses, door bepaling van de incidentie en ernst van TEAE*s en het verband daarvan met het onderzoeksgeneesmiddel, stopzetting van deelname op grond van ongewenste voorvallen, veranderingen in vitale functies, uitslagen van laboratoriumonderzoeken (waaronder op antilichamen tegen het geneesmiddel [ADA]), gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen en lichamelijk onderzoek. Bij de patiënten die de 2 doses AK001 ontvangen worden de veiligheidsresultaten bij deze doses zowel afzonderlijk als in combinatie vergeleken met de resultaten van patiënten die het placebo toegediend krijgen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuspoliepen zijn benigne oedemateuse massa*s die tot neusverstopping, rhinorroe, aangezichtsdruk, postnasaal druppelen en verlies van het reukvermogen kunnen leiden. Er wordt geschat dat neuspoliepen zich voordoen bij 1% à 4% van de bevolking, in een verhouding tussen mannen en vrouwen van 2:1. De incidentie neemt toe met de leeftijd, met een piek tussen de 40 en 60 jaar. Ondanks het feit dat de etiologie van polyposis nasi (steeds terugkerende poliepen, meerdere) onbekend is, spelen vermoedelijk verschillende bijkomende aandoeningen een rol bij polyposis nasi, zoals chronische ontstekingen van het neusslijmvlies en de slijmvliezen van de neusbijholten, allergische rhinitis, atopie en astma.

Fenotypisch kan chronische rhinosinusitis (CRS) worden ingedeeld naar een variant zonder neuspoliepen (CRSsNP) en een met neuspoliepen (CRSwNP). Deze variant is verantwoordelijk voor de meeste gevallen van neuspoliepen. CRSwNP wordt vaak gekenmerkt door een eosinofiele ontsteking met hoge waarden

eosinofiel kationeiwit; interleukines (IL)-4, IL-5 en IL-13; en weefselimmunoglobuline E (IgE).

De behandelmogelijkheden voor neuspoliepen lopen uiteen van lokale en/of systemische corticosteroïden tot functionele endoscopische sinuschirurgie. Patiënten met CRSwNP en o bijkomend astma reageren slecht op behandelingen en hebben vaak te maken met terugkerende poliepen. Hun aandoeningen zijn moeilijker te behandelen. Beide ziekten hebben een negatief effect op de kwaliteit van leven en zorgen voor een grote economische belasting.

AK001 is een gehumaniseerd, monoklonaal immunoglobuline G4-antilichaam (IgG4) dat zich richt op Siglec-8, behorende tot de groep van de CD33- gerelateerde siaalzuurbindende, immunoglobuline achtige lectines (siglecs). Behalve onder de grote aapachtigen en bavianen zijn er onder de andere diersoorten en primaten geen min of meer gelijke homologen gevonden. Daarom is AK001 onderzocht in Siglec-8-gehumaniseerde modellen en in transgene muismodellen en daarnaast bij menselijke bloed- en weefselcellen. Siglec-8 heeft een beperkte weefseldistributie en komt selectief tot expressie aan het oppervlak van rijpe eosinofielen, mestcellen (MC*s) en op een lager niveau op basofielen, maar niet in de voorlopers van deze celpopulaties, noch in andere bloedcellen. Verbinding van Siglec-8 met AK001 kan leiden tot apoptose van de eosinofielen die daarvoor door bepaalde cytokinen werden geactiveerd. Het antilichaam brengt bij MC*s weliswaar geen apoptose tot stand, maar remt de afgifte van histamines en de novo-synthese van prostaglandine D2 (PGD2), geïnduceerd door IgE-receptoractivatie.

Bij neuspoliepen is er sprake van hoge waarden aan eosinofielen en MC*s (tot wel 8% van de geïsoleerde cellen). Van mestcellen en eosinofielen die uit neuspoliepen zijn geïsoleerd is door middel van flowcytometrie aangetoond dat er sprake is van expressie van Siglec-8 aan het oppervlak.

Doordat AK001 geactiveerde eosinofielen vermindert en de afgifte van mestcelhistamine en PGD2 blokkeert, kan het een nuttig middel zijn bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige chronische polyposis nasi met predominante eosinofiele ontsteking of MC-gemedieerde ontsteking en waarvan de symptomen resistent zijn tegen behandelingen met intranasale steroïden (INS*en). In deze studie is een zogenoemde sub-studie opgenomen. Deze sub-studie heeft tot doel om een beter inzicht te krijgen in de mechanismes waarop AK001 invloed zou kunnen hebben op neuspoliepen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Beoordeling van het effect op de vermindering in omvang van neuspoliepen bij toediening van 2 afzonderlijke doseringen AK001 in combinatie met een INS, in vergelijking met alleen een INS. Daarbij wordt gekeken naar de verandering in week 12 na het begin van de behandeling ten opzichte van de basislijn, gemeten volgens de totale poliepscore (Total Polyp Score, TPS)

Secundaire doelstellingen:

1. Beoordeling van het effect van 2 afzonderlijke doseringen AK001 in

combinatie met een INS, vergeleken met alleen een INS op de volgende punten. a) Omvang van de poliepen op grond van de Lund-Mackay-score met behulp van een computertomografiescan (CT-scan)

b) Openheid van de luchtwegen van de neus, gemeten door middel van de nasale inspiratoire volumestroom (peak nasal inspiratory flow, PNIF)

c) Reukvermogen (reukidentificatietest van de universiteit van Pennsylvania [University of Pennsylvania Smell Identification Test*, UPSIT])

d) Door de patiënt gerapporteerde symptomen van sinusitis (test sinonasaal resultaat [Sino nasal Outcome Test-22, SNOT 22] en visueel analoge schalen (Visual Analogue Scales, VAS)

e) Kwaliteit van leven (verkorte gezondheidsvragenlijst met 36 items [36-Item Short Form Health Survey, SF-36])

2. Evaluatie van de tijd tot eerste respons op grond van TPS

3. Evaluatie van de veranderingen op grond van TPS, UPSIT, en door de patiënt gerapporteerde symptomen van sinusitis, gedurende het tijdsverloop

4. Evaluatie van de veiligheid en tolerantie van de 2 afzonderlijke doseringen AK001 in combinatie met een INS, gedurende een toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 7 weken, aan patiënten met matige tot ernstige neuspoliepen, waarvan de symptomen resistent zijn voor INS*en.

Voor de sub-studie:

1. Evaluatie van het niveau van de biomarkers (baseline en na behandeling) die samenhangen met de activiteit van mestcellen en eosinofielen in neussecreet en het bloed.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd fase II onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van AK001 vergeleken met placebo, bij patiënten met matige tot ernstige chronische polyposis nasi, waarvan de symptomen resistent zijn tegen behandelingen met INS*en. Bij minimaal 50% van de patiënten die deelnemen aan het onderzoek is sprake van astma als comorbiditeit.

Het onderzoek omvat een screeningperiode van 4 weken, een opstartperiode van 4 weken, waarna de randomisatie plaatsvindt en het toedienen van AK001 of placebo gedurende een periode van 7 weken, gevolgd door een observatieperiode (post-treatment) van 9 weken. Het onderzoek omvat 9 geplande onderzoeksvisites. Het onderzoek duurt in totaal max. 24 weken.

Na de screeningperiode zullen er ongeveer 70 geschikte patiënten worden toegelaten tot het onderzoek. Deze gaan een opstartperiode van 4 weken in, voor het bereiken van een stabiel behandelregime met een gebruikelijk topisch intranasaal steroïdepreparaat (NASONEX [mometasonfuroaatmonohydraat], 2 keer per dag 2 sprays in elk neusgat) en het stopzetten van behandelingen met mogelijke andere topische intranasale steroïdepreparaten. Na afloop van de opstartperiode keren de patiënten terug naar het onderzoekscentrum voor een evaluatie, voor wordt begonnen met de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Patiënten die nog altijd voldoen aan de criteria voor toelating

tot het onderzoek worden vervolgens gerandomiseerd, blijven NASONEX gebruiken, maar krijgen daarnaast ofwel 25 mg AK001 (n=25), 250 mg AK001 (n=25), of placebo (n=20) op dag 0, 21 en 49. De randomisatie wordt gestratificeerd al naar gelang de aanwezigheid of afwezigheid van astma. Patiënten dienen de behandeling voor neuspoliepen waarvan sprake was bij de start ongewijzigd te laten gedurende hun deelname aan dit onderzoek. Er wordt periodiek een Data Monitoring Commissie bijeen geroepen die de gegevens beoordeeld en waakt over de veiligheid van de patiënten gedurende het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

intraveneuze toediening van 25 of 250 mg AK001 of placebo

Inschatting van belasting en risico

de intraveneuze toediening van de onderzoeksmedicatie kan tot allergische reacties leiden.

Contactpersonen

Publiek

MediServ

De Stadspoort 32
Eindhoven 5611 GZ
NL

Wetenschappelijk

MediServ

De Stadspoort 32
Eindhoven 5611 GZ
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)

1. Schriftelijk vastgelegde geïnformeerde toestemming
2. Mannelijke en vrouwelijke patiënten * 18 en * 75 jaar bij het begin van de screening
3. SNOT-22 * 30
4. TPS van * 5 voor beide neusgaten, met endoscopisch aantoonbare aanwezigheid van neuspoliepen graad * 2 in elk neusgat conform de poliepgradatieschaal en ondanks eerdere behandeling met INS gedurende minimaal 8 weken voorafgaand aan de screening
Poliepgradatieschaal voor ieder neusgat:
0 = geen neuspoliepen
1 = kleine poliepen in de middelste meatus, die niet verder reiken dan tot aan de onderste rand van de middelste concha
2 = poliepen die verder reiken dan de onderste rand van de middelste concha
3 = grote poliepen die reiken tot aan de onderste rand van de onderste concha of poliepen mediaal van de middelste concha
4 = grote poliepen die zorgen voor volledige blokkering van de onderste neusholte
5. Ziektegeschiedenis van minimaal 2 van de volgende symptomen gedurende meer dan 4 weken voorafgaand aan de screening:
 - a) neusafscheiding anterior
 - b) neusafscheiding posterior
 - c) neusverstopping, neusblokkade of neusobstructie
 - d) afname van het reukvermogen
 - e) aangezichtspijn of -druk
6. Minimaal 8 weken voorafgaand aan de screening continu behandeld met topische nasale steroïden en/of leukotriënenreceptorantagonisten
7. Op het moment van randomisatie * 80% van de doses NASONEX toegediend gekregen die tijdens de opstartperiode ingepland stonden
8. Bij randomisatie TPS van * 5 voor beide neusgaten, met endoscopisch aantoonbare aanwezigheid van neuspoliepen graad * 2 in elk neusgat conform de poliepgradatieschaal (zie inclusiecriterium 4) en ondanks eerdere behandeling met INS gedurende de opstartperiode
9. Vrouwelijke patiënten die * 1 jaar postmenopauzaal zijn, met aantoonbare waarde voor follikelstimulerend hormoon (FSH) van > 30 IU/L, chirurgisch steriel gedurende minimaal 3 maanden (ligatie tuba uterina, hysterectomie of bilaterale ovariëctomie), of, indien nog wel vruchtbaar, bereid om vanaf de screening tot het eind van het onderzoek een zeer effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken
10. Mannelijke patiënten met een vruchtbare vrouwelijke partner die instemmen om vanaf de

screening tot het einde van onderzoek gebruik te maken van een zeer effectieve vorm van anticonceptie. Alle vruchtbare mannen met een vruchtbare vrouwelijke partner moeten erover worden geïnformeerd dat zij direct contact opnemen met de onderzoeksarts als zij op enig moment gedurende het onderzoek het vermoeden hebben dat hun partner zwanger is (bijv. late of uitblijvende maandelijkse bloeding).

11. Negatieve screening ova en parasieten

12. Bij screening geen klinisch significante uitslagen voor ECG met 12-afleidingen, vitale functies, hematologie, chemie of urine-onderzoek

13. Bij klinisch onderzoek kunnen voldoen aan en kunnen meewerken aan alle onderzoeksprocedures, waaronder het vastleggen van de scores op bepaalde symptomen (bijv. neusafscheiding anterior; neusafscheiding posterior, neusverstopping, neusblokkade of neusobstructie; verminderd reukvermogen; aangezichtspijn of -druk)

Bijkomende sub-studie inclusiecriteria:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan de sub-studie

2. In staat om te voldoen aan alle vereisten voor de sub-studie (procedures en bezoeken aan de kliniek)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van systemische corticosteroïden in de 6 weken voorafgaand aan de screening (of 5 halfwaardetijden, al naar gelang welke periode langer is) of geplande toediening van systemische corticosteroïden

2. Chronisch gebruik van antibiotica in de 3 maanden voorafgaand aan de screening

3. Kortdurende behandeling met antibiotica in de 14 dagen voorafgaand aan de screening of gebruik van antibiotica gedurende de screeningperiode

4. Chirurgische ingrepen aan de neus (waaronder polypectomie) in de 6 maanden voorafgaand de screening

5. Aanzienlijke mechanische obstructie van de luchtwegen van de neus door een septumdeviatie, op basis van de beoordeling door de onderzoeksarts

6. Gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen of deelname aan andere klinische onderzoeken binnen een periode van 30 dagen voorafgaand aan de screening, of 5 half waardetijden, al naar gelang welke periode langer is

7. Gebruik van geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op het onderzoek, zoals immunosuppressiva, in de 2 weken voorafgaand aan de screening, of de verwachting dat dergelijke geneesmiddelen nodig zijn in de periode tot dag 112

8. Zwangerschap of borstvoeding bij vrouwen

9. Bij patiënten met bijkomend astma één van de volgende situaties:

a) een FEV1 * 60% bij screening

b) astma-exacerbatie waarvoor systemische (orale en/of parenterale) behandeling met steroïden nodig is of een ziekenhuisopname gedurende > 24 uur ter behandeling van astma in een periode van 30 dagen voorafgaand aan de screening

10. Ziektegeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of een andere ernstige auto-immuunziekte

11. Bestaande diagnose of vroegere ziektegeschiedenis van allergische mycotische sinusitis,

cystische fibrose, ciliaire dyskinesie, Wegener*s granulomatose of Churg-Straussyndroom
12. Bestaande diagnose of vroegere ziektegeschiedenis van andere aandoeningen die mogelijk kunnen leiden tot niet eosinofiele neuspoliepen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-09-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
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
EudraCT	EUCTR2016-000460-42-NL
CCMO	NL57341.018.16