

Een open-label, fase 2a-onderzoek in twee delen ter beoordeling van het werkingsmechanisme van itepekimab (anti-IL-33 mAb) op luchtwegontsteking bij patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD)

Gepubliceerd: 04-11-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512007-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Deel A: Genereren van een genexpressie-signatuur van de luchtwegen voor behandeling met itepekimab met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52084

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PDY16967 Aerify3

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Chronische bronchitis, Chronische Obstructieve Longziekte, COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi BV

Overige ondersteuning: Genzyme Europe BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, itepekimab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A: Log2 relatieve verandering ten opzichte van de baseline in genexpressie in endobronchiale bipten in week 12

Deel B: Verandering ten opzichte van de baseline in de genormaliseerde verrijkingsscore (normalized enrichment score, NES) van de behandeling met itepekimab, ontwikkeld in deel A in endobronchiale bipten in week 12

Secundaire uitkomstmaten

Deel A:

- Verandering ten opzichte van de baseline in IL-33 behandelde eosinofiele en van mastocyten afgeleide NES in endobronchiale bipten in week 12
- Verandering ten opzichte van de baseline in preklinische, van muismodellen afgeleide NES in endobronchiale bipten in week 12
- Verandering ten opzichte van de baseline in van bronchiale allergeenuitdaging afgeleide NES in endobronchiale bipten in week 12
- Verandering ten opzichte van de baseline in het aantal eosinofielen in het bloed in week 12
- Incidentie van TEAE's, AESI's, SAE's en AE's die leiden tot permanente

stopzetting van de behandeling

- Incidentie van mogelijk klinisch significante afwijkingen in klinische laboratoriumonderzoeken, vitale functies en ECG-afwijkingen in de behandelperiode

- Incidentie van tijdens de behandeling optredende anti-itepekimab-antilichaamresponsen tijdens het onderzoek

Deel B:

- Log2 relatieve verandering ten opzichte van de baseline in genexpressie in endobronchiale bipten in week 12

- Log2 relatieve verandering ten opzichte van de baseline in genexpressie in endobronchiale bipten in week 12

- Log2 relatieve verandering ten opzichte van de baseline in genexpressie in endobronchiale bipten in week 12

- Genexpressie in endobronchiale bipten in week 0 (baseline)

- Verandering ten opzichte van de baseline in IL-33 behandelde eosinofiele en van mastocyten afgeleide NES in endobronchiale bipten in week 12

- Verandering ten opzichte van de baseline in preklinische, van muismodellen afgeleide NES in endobronchiale bipten in week 12

- Verandering ten opzichte van de baseline in van bronchiale allergeenuitdaging afgeleide NES in endobronchiale bipten in week 12

- Verandering ten opzichte van de baseline in het aantal eosinofielen in het bloed in week 12

- Incidentie van TEAE's, AESI's, SAE's en AE's die leiden tot permanente

stopzetting van de behandeling

- Incidentie van mogelijk klinisch belangrijke afwijkingen in

laboratoriumonderzoeken, vitale functies en ecg tijdens de behandelperiode

- Incidentie van tijdens de behandeling optredende

anti-itepekimab-antilichaamresponsen tijdens het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is een ernstige en levensbedreigende ziekte. Het is wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak en verantwoordelijk voor meer dan 3 miljoen sterfgevallen wereldwijd in 2016 en 160.000 sterfgevallen in de Verenigde Staten (VS) per jaar. Chronische obstructieve longziekte wordt gekenmerkt door progressieve verslechtering in longfunctie en terugkerende exacerbaties van symptomen. Dit laatste resulteert in een snelle progressie van de ziekte en wordt geassocieerd met een verhoogde mortaliteit, vooral na exacerbaties die ziekenhuisopname vereisen. Hoewel het stoppen met roken bij patiënten met vastgestelde COPD de snelheid van de achteruitgang van de longfunctie vertraagt en het risico op ziekenhuisopname en mortaliteit vermindert, lopen voormalige rokers met COPD nog steeds een hoog risico op exacerbaties en blijft er een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit bestaan. Ondanks de momenteel beschikbare therapieën, die grotendeels bestaan uit combinaties van bronchodilatoren (bronchodilators, BD's) en/of inhalatiecorticosteroïden (ICS), blijft er een aanzienlijke on vervulde medische behoefte bestaan, met name wat betreft de belangrijkste resultaten van het verminderen van de frequentie van COPD-exacerbaties en ziekenhuisopname. Gegevens uit het proof-of-concept (PoC)-onderzoek ACT15104 waarin itepekimab versus placebo werd onderzocht in aanvulling op de goedgekeurde standaardzorg (standard of care, SoC) als achtergrondbehandeling, leverden voorlopig klinisch bewijs dat itepekimab een belangrijk voordeel kan opleveren dat verder gaat dan dat wat geboden wordt door momenteel beschikbare behandelingen voor patiënten met matige tot ernstige COPD die voormalige rokers zijn. Dit onderzoek zal inzicht verschaffen in het werkingsmechanisme van itepekimab en het differentiële effect van itepekimab in de luchtwegen van voormalige en huidige rokers met COPD.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512007-39-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Deel A: Genereren van een genexpressie-signatuur van de luchtwegen voor behandeling met itepekimab met behulp van RNA-sequencing bij voormalige rokers met COPD

Deel B: Valideren van de genexpressie-signatuur van de luchtwegen uit deel A bij voormalige rokers met COPD in deel B

Secundaire doelstelling:

Deel A:

Beoordelen in voormalige rokers met COPD het:

- effect van behandeling met itepekimab op vooraf gespecificeerde genexpressie-signaturen
- het effect van itepekimab op het aantal eosinofielen in het bloed
- de veiligheid en verdraagbaarheid van itepekimab
- de immunogeniciteit van itepekimab in serum

Deel B:

Beoordelen in voormalige rokers met COPD het:

- effect van itepekimab op genexpressie in de luchtwegen door middel van RNA-sequencing
- het effect van itepekimab op het aantal eosinofielen in het bloed

Beoordelen in huidige rokers met COPD het:

- het effect van itepekimab op genexpressie van de luchtwegen door middel van RNA-sequencing

Beoordelen in voormalige en huidige rokers met COPD de:

- verschillen in het effect van itepekimab op genexpressie van de luchtwegen door RNA-sequencing
- verschillen in genexpressie van de luchtwegen door middel van RNA-sequencing voorafgaand aan behandeling met itepekimab
- het effect van behandeling met itepekimab op vooraf gespecificeerde genexpressie-signaturen
- de veiligheid en verdraagbaarheid van itepekimab
- de immunogeniciteit van itepekimab in serum

Onderzoeksopzet

Fase 2a, open-label studie met 2 delen (A en B). Deel A zal bestaan uit ongeveer 20 deelnemers met COPD die voormalige rokers zijn en Deel B zal bestaan uit ongeveer 20 deelnemers die voormalige rokers zijn met COPD en ongeveer 20 deelnemers die huidige rokers zijn met COPD.

De totale duur van het onderzoek voor elk deel (deel A en deel B) is ongeveer 36 weken:

- Keuringsperiode van 4 weken
- Behandelperiode van 12 weken

- Opvolgperiode van 20 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Onderzoeksmiddel: itepekimab - Formulering: voorgevulde spuiten met 2 ml oplossing voor injectie (150 mg/ml) - Toediening: subcutaan

Inschatting van belasting en risico

De risico's zijn gerelateerd aan de bloedafnames, röntgenfoto van de borstkas, bronchoscopie, injecties van het onderzoeksmiddel en mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Sanofi BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
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)

- Deelnemer moet 40 tot en met 70 jaar oud zijn.
- Deelnemers met een door een arts gediagnosticeerde COPD gedurende ten minste 1 jaar (gebaseerd op de definitie van GOLD).
- Deelnemers met een rookgeschiedenis van ≥ 10 pakjaren.
 - o Voor voormalige rokers: Deelnemers die melden dat ze momenteel niet roken, en stoppen met roken moet ≥ 6 maanden voorafgaand aan keuring (bezoek 1) hebben plaatsgevonden met de intentie om definitief te stoppen.
 - o Voor huidige rokers (komen niet in aanmerking voor deel A): Deelnemers die aangeven op dit moment tabak te roken (deelnemer heeft de afgelopen 7 dagen gemiddeld minimaal 5 sigaretten per dag gerookt) bij keuring (bezoek 1) en bij baseline, en die momenteel niet deelnemen aan, of van plan zijn om te stoppen met roken bij keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode.
- Door de deelnemer gemelde voorgeschiedenis van tekenen en symptomen van chronische bronchitis (chronische productieve hoest gedurende ten minste 3 maanden in het jaar voorafgaand aan de keuring bij een deelnemer bij wie andere oorzaken van chronische hoest [bijv. onvoldoende behandelde gastro-oesofageale reflux of chronische rhinosinusitis, of klinische diagnose van bronchiëctasie] zijn uitgesloten).
- Deelnemers met een gedocumenteerde of zelfgerapporteerde voorgeschiedenis van exacerbatie die ≥ 1 matige of ernstige exacerbatie hadden in de 5 jaar voorafgaand aan de keuring (bezoek 1), met ten minste 1 exacerbatie behandeld met systemische corticosteroïden:
 - o Matige exacerbaties worden gedefinieerd als een acute verergering van ademhalingsymptomen waarvoor systemische corticosteroïden (intramusculair [IM], intraveneus [IV] of oraal) en/of antibiotica nodig zijn.
 - o Ernstige exacerbaties worden gedefinieerd als AECOPD die ziekenhuisopname of observatie gedurende > 24 uur op de afdeling spoedeisende hulp/urgente zorg vereisen.
- Deelnemers behandeld met SoC-controlebehandeling gedurende ≥ 3 maanden vóór keuring (bezoek 1) en met een stabiele dosis en regime van controlebehandeling gedurende ten minste 1 maand vóór het keuringsbezoek EN tijdens de keuringsperiode, inclusief: Drievoudige behandeling: LAMA + LABA + ICS OF Dubbele behandeling: ICS + LABA of LABA + LAMA of ICS + LAMA, of enkelvoudige behandeling met LABA of LAMA.
- Deelnemers die volgens lokale aanbevelingen de juiste vaccinaties hebben ontvangen tegen ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hebben voltooid, minimaal 1 week voorafgaand aan de keuring (bezoek 1).
- Body mass index (BMI) ≥ 18 kg/m²

- Vrouwelijke deelnemers: Een vrouwelijke deelnemer is geschikt voor deelname als ze niet zwanger is, geenborstvoeding geeft en ten minste één van de volgende voorwaarden van toepassing is:
 - Geen WOCBP
 - Een vruchtbare vrouw die akkoord gaat met het volgen van het anticonceptie advies tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 20 weken na de laatste dosis van de onderzoeksinterventie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelnemers met een huidige diagnose of eerder bevestigde diagnose van astma volgens de richtlijnen van het Global Initiative for Asthma (GINA) tenzij astma voor 18 jaar is verdwenen en niet is teruggekeerd.
- Voor voormalige rokers (deel A en B): Actief roken of vaperen van producten (bv. nicotine, tetrahydrocannabinol [THC]) binnen 6 maanden vóór de keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode.
Voormalige rokers met een positieve anabasetest bij de keuring (bezoek 1) moeten worden uitgesloten van het onderzoek, ongeacht het gebruik van NRT.
- Voor huidige rokers (deel B): vaping van producten (bijv. nicotine, THC) binnen 6 maanden voorafgaand aan de keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode.
- Deelnemers waarvan wordt verwacht dat ze regelmatig worden blootgesteld aan omgevingsrook (d.w.z. tabaksrook uit de tweede hand) binnenshuis tijdens de keurings- of behandelperiode.
- Een klinisch significant nieuw abnormaal elektrocardiogram (ECG) binnen 6 maanden vóór of bij de keuring (bezoek 1) die de deelname van de deelnemer aan het onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker kan beïnvloeden.
- Een klinisch significante en huidige longziekte anders dan COPD, bijv. sarcoïdose, interstitiële longziekte, bronchiëctasie (klinische diagnose), diagnose van α -1 anti-trypsinedeficiëntie of een andere gediagnosticeerde longziekte.
- Een diagnose van cor pulmonale, bewijs van rechterhartfalen, of matige tot ernstige pulmonale hypertensie.
- Deelnemers die meer dan 2 L/min langdurige behandeling met zuurstof in rust nodig hebben. Deelnemers die tot 4 L/min aanvullende zuurstof gebruiken tijdens lichaamsbeweging kunnen zich inschrijven. Zuurstof tijdens de slaap is toegestaan.
- Deelnemers die langdurig worden behandeld met zuurstof of een zuurstofverzadiging bij kamerlucht $<94\%$ in rust.
- Hypercapnie die positieve luchtwegdruk op twee niveaus (bi-level positive airway pressure, BiPAP) vereist.
- Deelnemers met matige of ernstige exacerbatie van COPD (AECOPD) binnen 8 weken voorafgaand aan de keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode.
- Een voorgeschiedenis van pneumonectomie, lobectomie, segmentectomie of therapeutische bronchoscopieprocedure (inclusief bronchoscopische

volumereductie).

- Deelnemers met een operatie of grote ingreep (inclusief die waarbij bewustzijnsverlaging [roesje] vereist is) die tijdens het onderzoek zou plaatsvinden. Kleine huidprocedures zijn toegestaan.
- Instabiele ischemische hartziekte, waaronder acuut myocardiinfarct binnen 1 jaar vóór de keuring (bezoek 1), of instabiele angina pectoris binnen 6 maanden vóór de keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode.
- Hartritmestoornissen, waaronder paroxysmale (bijv. intermitterende) atriale fibrillatie, zijn uitgesloten. Deelnemers met geïsoleerde premature ventriculaire contracties (PVC's) of premature atriale contracties (PAC's) kunnen in aanmerking komen voor opname.
- Cardiomyopathie, zoals gedefinieerd door hartfalen in stadium III-IV (New York Heart Association) of andere relevante cardiovasculaire aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kan zijn op de deelname van de deelnemer aan het onderzoek.
- Een onderliggende ziekte die het gebruik van profylaxe voor endocarditis vereist.
- Ongecontroleerde hypertensie (d.w.z. systolische bloeddruk [BD] > 180 mm Hg of diastolische BD > 110 mm Hg met of zonder gebruik van anti-hypertensieve therapie).
- Deelnemers met actieve tuberculose (tbc), latente tbc, een voorgeschiedenis van onvolledig behandelde tbc, vermoede extrapulmonale tbc-infectie (TBI) of die een hoog risico lopen om tbc op te lopen (zoals nauw contact met personen met actieve of latente tbc) of die Bacille-Calmette-Guérin (BCG)-vaccinatie kregen binnen 12 weken vóór de keuring (bezoek 1).
- Een voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of positieve HIV 1/2-serologie bij de keuring (bezoek 1).
- Vermoeden van of bevestigde infectie met coronavirusziekte 2019 (COVID-19) of contact met bekende blootstelling aan COVID-19 bij keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode; bekende geschiedenis van COVID-19-infectie binnen 6 weken voor keuring (bezoek 1); geschiedenis van het vereisen van mechanische beademing of extracorporale membraanoxygenatie (ECMO) secundair aan COVID-19 binnen 12 maanden vóór keuring (bezoek 1); deelnemers die vóór keuring (bezoek 1) een COVID-19-infectie hebben gehad en die nog niet voldoende zijn hersteld om deel te nemen aan de procedures van een medisch wetenschappelijk onderzoek.
- Bewijs van acute of chronische infectie waarvoor systemische behandeling nodig is met antibacteriële, antivirale, antifungale, antiparasitische of antiprotozoale geneesmiddelen binnen 6 weken vóór de keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode, significante virale infecties binnen 6 weken vóór de keuring (bezoek 1) of tijdens de keuringsperiode die mogelijk niet zijn behandeld met antivirale behandeling (bv. griep die alleen symptomatische behandeling krijgt).
- Deelnemers met actieve auto-immuunziekte of deelnemers die immunosuppressieve therapie gebruiken voor auto-immuunziekte (zoals reumatoïde artritis, inflammatoire darmaandoening, primaire galcirrose, systemische lupus erythematosus, multiple sclerose).
- Een voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar vóór de keuring (bezoek

- 1), of tijdens de keuringsperiode, behalve volledig behandeld in situ carcinoom van de baarmoederhals, volledig behandeld en verdwenen niet-gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom van de huid.
- Symptomatische herpes zoster binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring
 - Eerder gebruik van itepekimab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-11-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	itepekimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CTIS	CTIS2024-512007-39-00
EudraCT	EUCTR2021-001654-65-NL
CCMO	NL78727.042.21
Ander register	U1111-1255-5322