

Een 52 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy, multicenter, non-inferioriteitsstudie met parallelle groepen waarin het aantal exacerbaties, aanvullende maatregelen voor astmacontrole en veiligheid werden beoordeeld bij volwassen en adolescente deelnemers aan ernstige astma met een eosinofiel fenotype behandeld met GSK3511294 (depemokimab) vergeleken met mepolizumab of benralizumab

Gepubliceerd: 15-07-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510230-84-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de werkzaamheid van GSK3511294 100 mg (SC) elke 26 weken ten opzichte van het behoud van bestaande...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54219

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

206785 (NIMBLE)

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasma's)

Synoniemen aandoening

astma, ernstige astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, eosinofiel fenotype, GSK3511294

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Jaarlijks aantal klinisch significante exacerbaties in een periode van 52 weken

Secundaire uitkomstmaten

1. Gewogen gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de totale score op de St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) berekend voor een periode van 52 weken
2. Gewogen gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de score op de Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) berekend voor een periode van 52 weken
3. Gewogen gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in pre-bronchodilatator geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV1) berekend voor een periode van 52 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een chronische ziekte waarbij de luchtwegen van de longen ontstoken en vernauwd zijn, wat onder andere problemen met de ademhaling veroorzaakt. In 2016 werd geschat dat meer dan 339 miljoen mensen wereldwijd astma hadden. Aanhoudende eosinofielenontsteking is een kenmerk bij meer dan 50% van de patiënten met ernstige astma.

Er zijn verschillende geneesmiddelen en combinatiebehandelingen beoordeeld en effectief gevonden voor de behandeling van astma. Klinische studiegegevens van meer dan 10 jaar in combinatie met praktijkgegevens hebben aangetoond dat behandelingen die zich richten op de IL-5-route zowel zeer effectief zijn als goed worden verdragen. Op basis van deze bewezen werkzaamheid en veiligheid zijn anti-IL-5/5R-therapieën nu een belangrijk onderdeel van de behandeling van ernstige astma en worden zij door internationale richtlijnen onderschreven voor patiënten die ondanks optimale zorg blijven verergeren. Drie antagonisten van IL-5 (mepolizumab en reslizumab) of zijn receptor (IL-5R) (benralizumab) zijn goedgekeurd voor ernstige astma met een eosinofiel fenotype, als een aanvullende behandeling die elke 4 tot 8 weken wordt toegediend.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510230-84-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de werkzaamheid van GSK3511294 100 mg (SC) elke 26 weken ten opzichte van het behoud van bestaande behandeling met mepolizumab of benralizumab bij deelnemers met ernstige astma met een eosinofiel fenotype die eerder voordeel hebben gehad van anti-IL-5/5R-therapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter-, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy non-inferioriteitsonderzoek met parallele groepen naar GSK3511294 100 mg SC vergeleken met voortzetting van behandeling met mepolizumab of benralizumab bij deelnemers met ernstige astma met een eosinofiel fenotype.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel: • 100 mg GSK3511294 SC toegediend om de 26 weken plus een placebobehandeling SC toegediend die overeenkomt met de actieve comparator. • actieve comparator (ofwel mepolizumab elke 4 weken ofwel benralizumab elke 8 weken) in overeenstemming met de behandeling van de deelnemer voorafgaand aan randomisatie plus placebo SC die overeenkomt met

GSK3511294, elke 26 weken toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Deelname duurt ongeveer 66 weken, waarin de onderzoeksdeelnemers maximaal 18 keer naar het ziekenhuis moeten komen. Onderzoeksdeelnemers worden blootgesteld aan vragen over hun medische voorgeschiedenis, het gebruik van gelijktijdige medicatie/procedures en bijwerkingen; meting van vitale functies; lichamelijk onderzoek; longfunctietesten; ecg's en vragenlijsten over de patiënt gerapporteerde resultaten. Van onderzoeksdeelnemers wordt verwacht dat zij niet aan andere medische onderzoeken meedoen, hun afspraken voor de bezoeken nakomen, de instructies van het onderzoeksteam opvolgen, te allen tijde een patiëntenkaart bij zich dragen, geen bloed/sperma/eicellen doneren en geschikte anticonceptiemethodes gebruiken. Aan onderzoeksdeelnemers wordt gevraagd dagelijks een dagboek in te vullen met vragen over hun astma. Daarnaast worden er tot 13 keer bloedmonsters afgenomen.

De vaakst gemelde bijwerkingen in een onderzoek bij deelnemers die GSK3511294 kregen waren nasofaryngitis (verkoudheid) en hoofdpijn, en bij deelnemers die placebo kregen rinitis (ontsteking in de slijmvlieslaag van de neus) en hoesten. Er zijn in het onderzoek geen ernstige allergische reacties gemeld. Mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel zijn een allergische reactie en/of reactie op de injectieplaats (bijvoorbeeld pijn, roodheid zwelling of jeuk).

Hoewel er geen extra klinisch voordeel wordt verwacht voor geworven deelnemers die al anti-IL-5/5R-therapie krijgen, wordt de totale risico-batenverhouding van dit onderzoek voor deelnemers met ernstige astma met een eosinofiel fenotype als acceptabel beschouwd. Potentiële risico's worden geminimaliseerd met de risicobeperkingsstrategie.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Riverwalk, Citywest Business Campus 12
Dublin 24 N/A
IE

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Riverwalk, Citywest Business Campus 12
Dublin 24 N/A
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd: Volwassenen en adolescenten ≥ 12 jaar oud, op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming/instemming. [Voor landen waar de lokale regelgeving of de wettelijke status van onderzoeksmedicatie de inschrijving van uitsluitend volwassenen toestaat, zullen de gerekruteerde deelnemers ≥ 18 jaar zijn van leeftijd] Opmerking voor deelnemers in Duitsland, Groot-Brittannië en Noorwegen: In Duitsland, Groot-Brittannië en Noorwegen mogen alleen volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) worden opgenomen in dit klinische onderzoek. Opmerking voor Oostenrijkse deelnemers: In Oostenrijk moeten deelnemers ≥ 16 jaar worden opgenomen in deze klinische proef.

2. Astma: Deelnemers met een gedocumenteerde artsdiagnose van astma gedurende ≥ 2 jaar die voldoet aan de richtlijnen van het National Heart, Lung, and Blood Institute [NHLBI, 2007] of GINA-richtlijnen [GINA, 2020].

3. Anti-IL-5/5R-therapie: Ontvangen van mepolizumab 100 mg SC of benralizumab 30 mg SC gedurende ≥ 12 maanden voorafgaand aan de screening en waarbij een gedocumenteerd voordeel voor de therapie wordt beoordeeld door:

- $\geq 50\%$ vermindering van de exacerbatiefrequentie sinds het starten van de behandeling, OF https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_monitor.nsf/europe.gif?OpenImageResource
- $\geq 50\%$ vermindering van OCS-onderhoudsgebruik sinds het starten van de behandeling, OF
- geen exacerbaties in de afgelopen 6 maanden terwijl u anti-IL-5/5R-therapie

kreeg en een ACQ-5-score van $\leq 1,5$ **bij screening.

4. Inhalatiecorticosteroïde: een goed gedocumenteerde vereiste voor regelmatige behandeling met middelmatige tot hoge doses ICS in de 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1, met of zonder onderhouds-OCS. De onderhoudsdosis ICS moet ≥ 440 mcg fluticasonpropionaat [FP] hydrofluoralkaanproduct [HFA] per dag zijn, of klinisch vergelijkbaar [GINA, 2020; zie bijlage 10 van het protocol].

Deelnemers die worden behandeld met een gemiddelde dosis ICS moeten ook worden behandeld met een langwerkende bèta-agonist (LABA) om in aanmerking te komen voor opname.

5. Aanvullende medicatie voor de controle: Huidige behandeling met ten minste één aanvullende medicatie voor de controle, naast ICS [bijv. LABA, LAMA, leukotrieenreceptorantagonist (LTRA) of theofylline].

6. Man of in aanmerking komende vrouw.

- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is of borstvoeding geeft en er 1 van de volgende voorwaarden van toepassing is:

- o Is een vrouw die niet zwanger kan worden (WONCBP) zoals gedefinieerd in Sectie 10.4.1 van het protocol

OF

- o Is een vrouw die zwanger kan worden (WOCBP) en gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is, met een faalpercentage van $<1\%$, zoals beschreven in paragraaf 10.4.2 van het protocol, vanaf ten minste 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van onderzoeksinterventie tot ten minste 30 weken na: de eerste dosis (als de onderzoeksinterventie definitief werd stopgezet vóór week 26), of de dosis in week 26.

- Een WOCBP moet een negatieve zeer gevoelige serumzwangerschapstest hebben bij screeningsbezoek 1 en een negatieve zeer gevoelige urinezwangerschapstest binnen 24 uur vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie. Aanvullende vereisten voor zwangerschapstests tijdens en na de onderzoeksinterventie zijn te vinden in paragraaf 8.3.5 van het protocol.

- Het gebruik van anticonceptiemiddelen door vrouwen moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.

- De onderzoeker moet de kans op falen van de anticonceptiemethode evalueren (bijvoorbeeld niet-naleving, onlangs begonnen in verband met de eerste dosis van de onderzoeksinterventie).

- De onderzoeker is verantwoordelijk voor het beoordelen van de medische voorgeschiedenis, de menstruatiegeschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico op opname van een vrouw met een vroege, onopgemerkte zwangerschap te verkleinen.

- Let op: Als het vruchtbare potentieel na aanvang van het onderzoek verandert (bijvoorbeeld een vrouwelijke deelnemer in de pre-menarchale fase ervaart menarche) of het risico op zwangerschap verandert (bijvoorbeeld een vrouwelijke deelnemer die niet heteroseksueel actief is, wordt actief), moet de deelnemer dit bespreken met de onderzoeker, die moet bepalen of een vrouwelijke deelnemer moet beginnen met een zeer effectieve anticonceptiemethode. Als de voortplantingsstatus twijfelachtig is, moet aanvullende evaluatie worden

overwogen.

7. Geïnformeerde toestemming: In staat tot het geven van ondertekende geïnformeerde toestemming/instemming zoals beschreven in sectie 10.1 van het protocol, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen die zijn vermeld in het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) en in het protocol. Franse deelnemers: in Frankrijk deelnemer komt alleen in aanmerking voor opname in dit onderzoek als hij aangesloten is bij of begunstigde is van een sociale zekerheidscategorie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gelijktijdige ademhalingsziekte: Aanwezigheid van een bekende reeds bestaande, klinisch belangrijke longaandoening anders dan astma. Dit omvat (maar is niet beperkt tot) een huidige infectie, bronchiëctasie, longfibrose, XML File Identifier: 8gn94WbuVgZQJdjuTL83Bkl1Pnl=Pagina 24/38 bronchopulmonale aspergillose, of diagnoses van emfyseem of chronische bronchitis (chronische obstructieve longziekte anders dan astma) of een voorgeschiedenis van longontsteking, kanker.
2. Eosinofiele ziekten: Deelnemers met andere aandoeningen die kunnen leiden tot verhoogde eosinofielen, zoals hyper-eosinofiele syndromen, waaronder (maar niet beperkt tot) eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA, voorheen bekend als Churg-Strauss-syndroom) of eosinofiele oesofagitis.
3. Parasitaire infectie: Deelnemers met een bekende, reeds bestaande parasitaire besmetting binnen 6 maanden voorafgaand aan bezoek 1 moeten worden uitgesloten.
4. Immunodeficiëntie: Een bekende immunodeficiëntie (bijvoorbeeld het humaan immunodeficiëntievirus - HIV), anders dan die wordt verklaard door het gebruik van CS*s die worden ingenomen als therapie voor astma.
5. Maligniteit: Een huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van kanker in remissie gedurende minder dan 12 maanden voorafgaand aan de screening (deelnemers met een gelokaliseerd carcinoom van de huid dat werd weggesneden voor genezing worden niet uitgesloten).
6. Leverziekte: Cirrose of huidige instabiele lever- of galziekte, volgens de beoordeling van de onderzoeker, gedefinieerd door de aanwezigheid van ascites, encefalopathie, coagulopathie, hypoalbuminemie, slokdarm- of maagspataderen, aanhoudende geelzucht.
OPMERKING: Stabiele niet-cirrotische chronische leverziekte (inclusief het syndroom van Gilbert, asymptomatische galstenen en chronische stabiele hepatitis B of C) zijn acceptabel als de deelnemer anderszins aan de toelatingscriteria voldoet.
7. Andere gelijktijdige medische aandoeningen: Deelnemers met bekende, reeds bestaande, klinisch significante cardiale, endocriene, auto-immun-, metabolische, neurologische, renale, gastro-intestinale, lever-, hematologische of andere systeemafwijkingen die niet onder controle zijn met de

standaardbehandeling.

8. Vasculitis: deelnemers met de huidige diagnose vasculitis. Deelnemers met een hoog klinisch vermoeden van vasculitis bij screening zullen worden geëvalueerd en huidige vasculitis wordt uitgesloten voorafgaand aan inschrijving.

9. COVID-19: Deelnemers die volgens het medische oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk een actieve COVID-19-infectie hebben, moeten worden uitgesloten. Deelnemers met bekende positieve contacten met COVID-19 in de afgelopen 14 dagen moeten worden uitgesloten gedurende ten minste 14 dagen na de blootstelling, gedurende welke de deelnemer symptoomvrij moet blijven.

10. Andere mAbs gebruikt bij de behandeling van astma: Deelnemers die binnen 130 dagen voorafgaand aan bezoek 1 omalizumab (Xolair), dupilumab (Dupixent), reslizumab (Cinqair/Cinquaero) of Tezepelumab (Tezspire) hebben gekregen.

11. Andere mAb's die niet worden gebruikt voor de behandeling van astma: Deelnemers die binnen 5 halfwaardetijden na bezoek 1 een mAb hebben gekregen. Toegestane behandelingen voor COVID-19 zijn toegestaan **en moeten worden gebruikt in overeenstemming met de lokale wettelijke richtlijnen.

12. Onderzoeksmedicijnen: Deelnemers die in de afgelopen 30 dagen een behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel hebben ondergaan, of vijf terminale halfwaardetijden van het medicijn, afhankelijk van wat langer is, voorafgaand aan bezoek 1 (dit omvat ook onderzoeksformuleringen van op de markt gebrachte producten).

13. ECG-beoordeling: QTcF ≥ 450 msec of QTcF ≥ 480 msec voor deelnemers met bundeltakblok in het centrale overgelezen ECG met 12 afleidingen bij screeningsbezoek 1.

14. Rookgeschiedenis: huidige rokers of voormalige rokers met een rookgeschiedenis van ≥ 20 pakjaren (aantal pakjaren = (aantal sigaretten per dag / 20) x aantal gerookte jaren). Een voormalig roker wordt gedefinieerd als een deelnemer die ten minste 6 maanden vóór Bezoek 1 is gestopt met roken. Het gebruik van pijpen en/of sigaren en/of het gebruik van elektronische sigaretten/vapen kan niet worden gebruikt om de geschiedenis van het pakjaar te berekenen. Het huidige en vroegere gebruik hiervan is uitsluitend.

15. Alcohol-/drugsmisbruik: Een geschiedenis (of vermoedelijke geschiedenis) van alcoholmisbruik of middelenmisbruik binnen 2 jaar voorafgaand aan bezoek 1.

XML-bestandsidentificatie: 8gn94WbuVgZQJdjuTL83Bkl1Pnl=Pagina 25/38

16. Overgevoeligheid: Deelnemers met allergie/intolerantie voor een mAb of biologisch geneesmiddel of voor één van de hulpstoffen van de onderzoeksproducten vermeld in paragraaf 6.1 van het protocol.

17. Zwangerschap: Deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven. Deelnemers mogen niet worden ingeschreven als zij van plan zijn zwanger te worden tijdens hun deelname aan het onderzoek. Vereisten voor zwangerschapstests zijn te vinden in paragraaf 8.3.5 van het protocol.

18. Therapietrouw: Deelnemers die bewijs hebben van een gebrek aan therapietrouw aan de medicatie en/of het vermogen om de instructies van een arts te volgen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-04-2022
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fasenra
Generieke naam:	Benralizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Depemokimab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nucala
Generieke naam:	Mepolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

10 - Een 52 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy, multicenter, n ... 30-04-2025

Datum:	12-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2023-510230-84-00
EudraCT	EUCTR2020-003612-28-NL
CCMO	NL77988.056.21