

EEN GERANDOMISEERDE, DUBBEL-BLINDE, PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE IN PARALLELE GROEPEN TER EVALUATIE VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN DUPILUMAB BIJ PATIËNTEN MET ALLERGISCHE BRONCHOPULMONALE ASPERGILLOSE

Gepubliceerd: 23-06-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling van het evalueren van de werkzaamheid van dupilumab op de longfunctie bij patiënten met ABPA. De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn: • Evalueren van de effecten van dupilumab op de exacerbaties bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56225

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIBERTY-ABPA AIRED (0456/0300)

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

ABPA, Ziekte van Hinson-Pepys

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: The study sponsor as indicated in B7.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allergische bronchopulmonale aspergillose, Dupilumab, Fase 2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is verandering ten opzichte van baseline in pre-bronchusverwijdend geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV1) in vergelijking met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

1. Geannualiseerd aantal ernstige respiratoire exacerbaties, gedefinieerd als nieuwe symptomen of klinische verergering van respiratoire symptomen waarvoor systemische corticosteroïdbehandeling gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen nodig is; voor patiënten die systemische onderhoudscorticosteroïden gebruiken, ten minste het dubbele van de dosis systemische onderhoudscorticosteroïden gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen (met of zonder antibiotische therapie indien geïndiceerd)
2. Aantal ABPA gerelateerde exacerbaties op jaarbasis, gedefinieerd als ernstige respiratoire exacerbaties (zoals hierboven gedefinieerd) die gepaard gaan met een verdubbeling van de serumconcentratie totaal IgE ten opzichte van

de waarde vóór de exacerbatie, gedurende de behandelingsperiode van 52 weken,
2 - EEN GERANDOMISEERDE, DUBBEL-BLINDE, PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE IN PARALLELLE ...

vergeleken met placebo

3. Aantal ernstige respiratoire exacerbaties op jaarbasis waarvoor

ziekenhuisopname of observatie > 24 uur op een SEH of in een instelling voor

urgente zorg nodig is, gedurende de behandelingsperiode van 52 weken,

vergeleken met placebo

4. Verandering ten opzichte van baseline in de ACQ 5, gedurende de

behandelingsperiode van 52 weken, vergeleken met placebo

5. Verandering ten opzichte van baseline in de totale score op de SGRQ,

gedurende de behandelingsperiode van 52 weken, vergeleken met placebo

6. Percentage proefpersonen dat een reductie van 4 punten of meer bereikt in de

score op de SGRQ ten opzichte van baseline, in week 12, 24, 36 en 52,

vergeleken met placebo

7. Procentuele verandering ten opzichte van baseline in de serumconcentratie

totaal IgE, gedurende de behandelingsperiode van 52 weken, vergeleken met

placebo

8. Procentuele verandering ten opzichte van baseline in de serumconcentratie A.

fumigatus specifiek IgE, gedurende de behandelingsperiode van 52 weken,

vergeleken met placebo

9. Procentuele en absolute verandering ten opzichte van baseline in het FeNO

gehalte, gedurende de behandelingsperiode van 52 weken, vergeleken met placebo

10. Incidentie van tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen

(treatment-emergent adverse events, TEAE's), vanaf baseline tot het einde van

de behandeling (week 52)

11. Immunogeniciteit van dupilumab, bepaald aan de hand van de incidentie,

3 - EEN GERANDOMISEERDE, DUBBEL-BLINDE, PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE IN PARALLELLE ...

2-05-2025

titer en klinische impact van tijdens de behandeling optredende

antigeneesmiddelantilichamen (anti drug antibodies, ADA's) tegen dupilumab in de loop van de tijd

12. Serumconcentratie functioneel dupilumab voor elk behandelingschema bij elk tijdpunt waarop wordt gemeten, vanaf baseline tot het einde van het onderzoek (week 64)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) is een progressieve immunologische longziekte die wordt veroorzaakt door overgevoeligheid voor de schimmel *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) en die voorkomt bij patiënten met astma of cystische fibrose. ABPA komt naar schatting voor bij 1% tot 3% van de patiënten met ernstige astma die worden doorverwezen voor gespecialiseerde medische zorg. Het klinisch beloop van astma is ernstiger bij patiënten met ABPA, met slecht gecontroleerde astma, een slechte respons op behandeling en frequente episoden van exacerbaties vergeleken met patiënten met astma die geen ABPA hebben. Daarnaast gaat ABPA vaak gepaard met de afscheiding van dik slijm wat kan leiden tot obstructie van de grote en kleine luchtwegen, bronchiëctasie (die zonder ABPA niet voorkomt bij astma) en een afname van de longfunctie die ernstiger is dan wat normaal gesproken wordt gezien bij astmapatiënten.

Op dit moment bestaat de behandeling van ABPA in belangrijke mate uit toediening van systemische corticosteroïden; daarbij worden veel patiënten afhankelijk van corticosteroïden voor beheersing van de ziekte. Niet alle patiënten reageren echter op systemische corticosteroïden. Langdurig gebruik van systemische corticosteroïden is niet aanbevolen vanwege gebrek aan bewijs voor de werking ter voorkoming van progressieve vernietiging van de bronchiën en de kans op ernstige bijwerkingen die met chronisch gebruik gepaard kunnen gaan. Astma gecompliceerd door ABPA vertoont geen klinische respons op conventionele astmabehandeling waaronder behandeling met hoge doses geïnhalede corticosteroïden (ICS). Er zijn verschillende antifungale middelen (bijv. itraconazol, voriconazol, ketoconazol, amfotericine B) die worden gebruikt als ondersteunende behandeling tegen ABPA bij patiënten met een slechte respons op corticosteroïden, om daarmee te proberen de antigene stimulus door de schimmel te reduceren. De klinische respons op antifungale middelen varieert echter; ook is antifungale therapie niet curatief en wordt

het gebruik van antifungale middelen beperkt door de bijwerkingen ervan, die onder andere bestaan uit misselijkheid, braken, diarree, koorts, huiduitslag en hepatotoxiciteit. Er zijn geen langetermijnonderzoeken naar het effect van behandeling met deze middelen op de progressieve afname van de longfunctie bij ABPA.

Er bestaat dan ook een on vervulde behoefte aan effectievere, veilige behandelingen gericht op de immunologische processen die ten grondslag liggen aan ABPA om onomkeerbare schade aan de luchtwegen en het parenchym te voorkomen, de klinische symptomen te verminderen en de noodzaak van behandeling met systemische corticosteroïden weg te nemen, en daarmee ook de bijbehorende veiligheidsbezwaren.

Dupilumab is een humaan monoklonaal IgG4 antilichaam dat de signaaltransductie via IL 4 en IL 13 remt door specifiek te binden aan de IL 4R α -subeenheid die onderdeel is van de receptorcomplexen voor zowel IL 4 als IL 13. Dupilumab remt de signaaltransductie van IL 4 via de type I-receptor en van zowel IL 4 als IL 13 via de type II-receptor. Door IL 4R α te blokkeren met dupilumab wordt de werking geremd van IL 4 en IL 13, belangrijke cytokinen die de type 2-ontstekingsreactie bevorderen, waarbij onder andere proinflammatoire cytokinen, chemokinen, stikstofmonoxide en IgE vrijkomen. Mogelijk is dupilumab daarom geschikt voor de behandeling van ABPA, een ziekte die wordt aangedreven door type 2-ontsteking.

Dit onderzoek is opgezet om bewijs te verkrijgen van de werkzaamheid en veiligheid van dupilumab bij patiënten met ABPA die ondanks het gebruik van ICS niet onder controle is.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het evalueren van de werkzaamheid van dupilumab op de longfunctie bij patiënten met ABPA.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Evalueren van de effecten van dupilumab op de exacerbaties bij patiënten met ABPA
- Evalueren van de effecten van dupilumab op ABPA-gerelateerde exacerbaties
- Evalueren van de effecten van dupilumab op ziekenhuisopnames/bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH)/instelling voor urgente zorg bij patiënten met ABPA
- Evalueren van de effecten van dupilumab op astmacontrole bij patiënten met ABPA
- Evalueren van de effecten van dupilumab op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (health related quality of life, HRQoL) bij patiënten met ABPA
- Evalueren van de effecten van dupilumab op de serumconcentraties totaal IgE en aspergillus-specifiek IgE

- Evalueren van de effecten van dupilumab op het FeNO gehalte
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van dupilumab bij patiënten met ABPA
- Evalueren van de concentraties dupilumab in serum en de incidentie van antilichamen tegen dupilumab bij patiënten met ABPA

Onderzoeksopzet

Een wereldwijd, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 2 onderzoek in parallelle groepen ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van dupilumab bij patiënten met ABPA. Het onderzoek bestaat uit 3 perioden, namelijk een screeningsperiode, een randomisatieperiode en een follow-upperiode. Patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met dupilumab 300 mg, subcutaan (s.c.) toegediend na een oplaaddosis van 600 mg, of overeenkomstige placebo, s.c. toegediend om de 2 weken (Q2W).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dupilumab, als oplossing voor s.c. injectie van 150 mg/ml. Oplaaddosis van 600 mg op dag 1, gevolgd door 300 mg s.c., Q2W Placebo, dezelfde formulering als die van dupilumab zonder het eiwit. S.c. toegediend, Q2W

Inschatting van belasting en risico

Zie bijlage D van het informatieblad voor patiënten voor een overzicht van de bijwerkingen en mogelijke risico's van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Old Saw Mill River Road 777

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)

- Mannen en vrouwen met leeftijd ≥ 12 jaar bij screening
- Diagnose van zowel astma als ABPA.
- Gebruikt een onderhoudsbehandeling voor astma met medicatie ter beheersing; de medicatie moet bestaan uit ICS en kan daarnaast bestaan uit 1 of meer geneesmiddelen ter beheersing waaronder een LABA, LTRA en/of LAMA, enz. gedurende ten minste 12 weken, in een stabiele dosis en behandelingschema, waarbij geen veranderingen hebben plaatsgevonden in de dosis of frequentie van toediening gedurende ten minste de 4 weken vóór het screeningsbezoek en tussen het screeningsbezoek en het baselinebezoek/randomisatiebezoek.
- In het geval van patiënten die orale corticosteroïden (OCS) gebruiken: moet een langdurig stabiele dosis gebruiken (geen verandering in de dosis) van maximaal 10 mg/dag (voor patiënten die dagelijks corticosteroïden gebruiken) of 30 mg om de dag (voor patiënten die om de dag corticosteroïden gebruiken) van een OCS (prednison/prednisolon of het equivalent daarvan) gedurende ten minste 4 weken vóór het screeningsbezoek en tussen het screeningsbezoek en het baselinebezoek/randomisatiebezoek. Het aantal patiënten dat OCS ontvangt bij baseline wordt afgekapt op ongeveer 25% van de onderzoekspopulatie.
- Moet ten minste 1 ernstige respiratoire exacerbatie hebben gehad waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden of ziekenhuisopname of behandeling op een SEH of in een instelling voor urgente zorg nodig was in de 12 maanden vóór het screeningsbezoek, of moet chronisch OCS krijgen in een stabiele lage dosering, of moet systemische corticosteroïden hebben gekregen tijdens 5 van de 6 maanden vóór het screeningsbezoek en tussen het screeningsbezoek en het baselinebezoek.

N.B: er gelden tevens nog andere in het protocol vastgelegde inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gewicht van minder dan 30,0 kg.
- Is op dit moment een roker of gebruiker van e sigaretten, is minder dan 6 maanden vóór randomisatie gestopt met roken of met het gebruik van e sigaretten, of heeft een voorgeschiedenis van > 10 pakjaren roken.
- FEV1 vóór gebruik van een bronchodilatator < 30% van de voorspelde normale waarde bij screening.
- Voor personen die OCS krijgen bij baseline: Hebben een grote kans op ongewenste voorvallen door afbouwen van OCS, naar het oordeel van de onderzoeker
- Respiratoire exacerbatie waarvoor systemische corticosteroïden nodig waren binnen 4 weken vóór de screening en tussen het screeningsbezoek en het baselinebezoek (bij patiënten die OCS dagelijks of om de andere dag gebruiken: exacerbatie die ten minste dubbele van de onderhoudsdosis corticosteroïden vereist).
- Infectie van de bovenste of onderste luchtwegen in de 4 weken vóór de screening (bezoek 1) of tussen het screeningsbezoek en het randomisatiebezoek.
- Significante andere chronische longziekte dan astma die gecompliceerd is door ABPA (bijv. door een arts vastgestelde bronchiëctasie vanwege een andere aandoening dan ABPA of met een eerdere kweek van de onderste luchtwegen die positief was voor *P. aeruginosa* of andere multidrugresistente gramnegatieve bacillen, cystische fibrose, sarcoïdose, interstitiële longziekte die niet veroorzaakt wordt door ABPA, chronische obstructieve longziekte [COPD] die niet veroorzaakt wordt door ABPA, hypereosinofiel syndroom; enz.) of een gediagnosticeerde longziekte of systemische ziekte die gepaard gaat met een verhoogd aantal perifere eosinofielen.
- Diagnose of vermoede diagnose eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA; ook wel het syndroom van Churg Strauss genoemd).

N.B: Er gelden tevens nog andere in het protocol vastgelegde exclusiecriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	12-10-2020
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dupixent (Dupilumab)
Generieke naam:	n/a
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2019-002619-24-NL
CCMO	NL73438.018.20