

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van depemokimab in een subcutane dosis van 100 mg bij patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) - ANCHOR-1 (depemokimAb iN CHrOnische Rinosinusitis)

Gepubliceerd: 15-03-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelstelling: Evaluatie van de werkzaamheid van depemokimab 100 mg SC + SoC vergeleken met placebo + SoC in week 52 in deelnemers met een diagnose van CRSwNP. Secundaire doelstellingen: Evaluatie van de werkzaamheid van depemokimab 100 mg SC...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56281

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

217095 - ANCHOR-1

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasma's, benigne
- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

Zwellingen in de neus; chronische ontstekingen van de slijmvliezen in de neus of bijholten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, Depemokimab, Interleukine-5, Standaard zorg

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- c) Verandering ten opzichte van baseline in endoscopische NP-totaalscore in week 52 (centraal uitgelezen)
- a) Verandering ten opzichte van baseline in score voor gemiddelde neusverstopping (verbal response scale [VRS]) van week 49 tot en met week 52.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering ten opzichte van baseline in gemiddelde symptoomscore voor rinorroe (loopneus) (VRS) van week 49 tot en met week 52.
- Verandering ten opzichte van baseline in gemiddelde symptoomscore voor verlies van reukvermogen (VRS) van week 49 tot en met week 52.
- Verandering ten opzichte van baseline in Lund Mackay CT score in week 52
- Verandering ten opzichte van baseline in SNOT-22 totaalscore in week 52

- Verandering ten opzichte van baseline in score voor gemiddelde

neusverstopping (VRS) van week 21 tot en met week 24.

- Verandering ten opzichte van baseline in endoscopische NP totaalscore in week

26

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuspoliepen (NP) is een chronische ontstekingsziekte van de bekleding aan de binnenkant van de neuspassage en/of de sinussen die leidt tot groei van zacht weefsel in de bovenste neusholte. De daaruit voortvloeiende zwellingen die in beide neusgaten (bilateraal) kunnen groeien, hebben grote invloed op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van een patiënt door toename van neusverstopping, verlies van reukvermogen, aangezichtspijn, aangezichtsdruk en nasale uitscheiding. De persistentie van deze symptomen vanwege NP leidt tot chronische rhinosinusitis (CRS). De aandoening wordt dan ook beschreven als CRS met NP (CRSwNP). De European Position Paper on Rhinosinusitis and NP definieert de ernst van de ziekte aan de hand van een visuele analoge schaal (VAS) voor totale ernst waarop de patiënt wordt gevraagd om op een VAS van 10 cm aan te geven hoe problematisch zijn/haar symptomen zijn. Een algehele score voor VAS-symptomen van 0-3 wordt gedefinieerd als milde ziekte, >3-7 als matig en >7-10 als ernstig. De symptomen gaan altijd gepaard met ontsteking van het neusslijmvlies en aanwezigheid van een poliep gezien via neusendoscopie of positief beeldonderzoek, bijvoorbeeld met behulp van computertomografie (CT). De etiologie van CRSwNP is op dit moment niet bekend.

De huidige standaardbehandeling voor CRSwNP is spoelen met zoutoplossing, INCS en, voor ernstige symptomen, wanneer verlichting op korte termijn nodig is, intermitterende kuren met systemische corticosteroïden. Antibioticakuren kunnen ook worden voorgeschreven voor tussentijdse sinusinfectie, wat ernstige NP vaak compliceert. Hoewel veel patiënten met CRSwNP adequaat onder controle kunnen worden gehouden met eenvoudige medische behandeling (INCS en orale corticosteroïden [OCS], soms een neusdouche en antibioticakuren), komt verergering tot chirurgie als gevolg van ernstige symptomen en verstoring van de kwaliteit van leven vaak voor. Als uiteindelijk chirurgie wordt geïndiceerd, betekent dit verwijdering van het poliepweefsel en zieke slijmvlies, wat leidt tot herstel van de luchtdoorvoer in de neuspassage en sinussen. In de VS worden op jaarbasis meer dan 250.000 NP-operaties uitgevoerd. Maar poliepen komen vaak terug, waardoor binnen een tijdsbestek van enkele maanden tot jaren nogmaals geopereerd moet worden. Gegevens wijzen uit dat patiënten met NP als gevolg van weefseleosinofilie het merendeel uitmaken van patiënten met recidief na

operatie. Herhaalde (revisie) chirurgie gaat gepaard met minder succes en meer kans op bijwerkingen, dus voor deze patiëntgroep zijn alternatieve opties nodig.

Terugkeer van bilaterale NP ondanks chirurgie komt vaak voor en houdt verband met de IL-5/eosinofiele route in volwassenen, maar dat is minder het geval voor kinderen. De hoeveelheid eosinofielen en cellen die messenger-RNA voor IL-4, IL-5 en IL-10 tot uitdrukking brengen is hoger in patiënten met CRS exclusief cystische fibrose (CF) versus patiënten met CF en vergelijkingsgroepen. Antrochoanale poliepen zijn een andere vorm van NP die vaker voorkomen bij kinderen, die meestal unilateraal zijn en gepaard gaan met een lage concentratie eosinofiele weefsels.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Evaluatie van de werkzaamheid van depemokimab 100 mg SC + SoC vergeleken met placebo + SoC in week 52 in deelnemers met een diagnose van CRSwNP.

Secundaire doelstellingen:

Evaluatie van de werkzaamheid van depemokimab 100 mg SC + SoC vergeleken met placebo + SoC in week 52 in termen van symptoomscore voor rinorroe (loopneus) en verlies van reukvermogen.

Evaluatie van de werkzaamheid van depemokimab 100 mg SC + SoC vergeleken met placebo + SoC in week 52 in termen van Lund Mackay CT score.

Evaluatie van de werkzaamheid van depemokimab 100 mg SC + SoC vergeleken met placebo + SoC voorafgaand aan week 26 in deelnemers met een diagnose van CRSwNP.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III onderzoek van depemokimab + SoC in volwassenen met CRSwNP. Het doel van het onderzoek is evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van depemokimab 100 mg, elke 6 maanden SC toegediend door het locatiepersoneel, via een voorgevulde veiligheidspuit (SSD) + SoC gedurende 52 weken. De werkzaamheid van depemokimab wordt beoordeeld met behulp van de co-primaire eindpunten verandering ten opzichte van baseline in endoscopische NP-totaalscore in week 52 en verandering ten opzichte van baseline in score op VRS (verbal response scale) voor gemiddelde neusverstopping van week 49 tot en met week 52. Neusoperatie wordt beoordeeld op basis van een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van onderzoek 217095 (dit onderzoek) en onderzoek 218079.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit een aanlooperperiode van ongeveer 4 weken gevolgd door randomisatie voor een behandelingsperiode van 52 weken. Randomisatie wordt gestratificeerd op basis van eerdere chirurgie voor neuspoliepen en land. De deelnemers

worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor een van de twee behandelingsgroepen, die 100 mg depemokimab SC + SoC of placebo + SoC krijgen voor in totaal 2 doses (26 weken na elkaar).

Inschatting van belasting en risico

- De risico's die gepaard gaan met onderzoeksprocedures staan hieronder.
 - Wanneer deelnemers bloed afstaan, kunnen zij zich flauw voelen of last krijgen van milde pijn, een blauwe plek, irritatie of roodheid door de naald.
 - Het is mogelijk dat symptomen van de aandoening van de deelnemers niet verbeteren tijdens het onderzoek of zelfs verergeren.
 - Het onderzoeksmiddel wordt gegeven via een subcutane injectie. Dit betekent dat deelnemers injecties in de bovenarm of dij krijgen, direct onder de huid. Er bestaat een kans dat deelnemers zich flauw voelen of last krijgen van milde pijn, een blauwe plek, irritatie of roodheid als de naald wordt gezet voor elke injectie.
 - Tijdens een ECG worden kleine plakkers aangebracht op bepaalde lichaamsdelen van de deelnemers. Sommige lichaamsdelen waar de plakkers worden aangebracht, moeten misschien worden geschoren. Na verwijdering van deze plakkers kunnen deelnemers ook enige irritatie, jeuk of roodheid voelen op de huid. Dit zou na een paar dagen verdwenen moeten zijn.
 - Deelnemers worden, gedurende een computertomografie (CT) van hun neus en het gebied eromheen, blootgesteld aan röntgenstraling. Men denkt dat blootstelling aan straling tijdens CT-scans uw kans op het ontwikkelen van kanker iets zou kunnen verhogen. Dit extra risico op ontwikkeling van kanker als gevolg van blootstelling aan straling is ongeveer 1 op de 5000.
 - Tijdens neusendoscopie voelen deelnemers wellicht ongemak vanwege de druk van de endoscoop. Neusendoscopie is een standaardprocedure; in zeldzame gevallen treden er echter complicaties op zoals neusbloedingen, flauwvallen, schadelijke reactie van de verdovende spray (als arts besluit om de neus van de deelnemer te verdoven voor de procedure).

Belasting:

De deelnemers zullen naar verwachting in totaal 17 bezoeken hebben. De tijd tussen elk bezoek is ongeveer 4 weken. De tijd tussen bezoek 8, bezoek 9 en bezoek 10 is korter, dan is er ongeveer 2 weken tussen elk van deze bezoeken.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijkstraat 55H

Amersfoort 3811 LP
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
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. Deelnemer is ≥ 18 jaar
2. Deelnemer heeft een endoscopische bilaterale NP score van minimaal 5 uit een maximale score van 8 (met een minimale score van 2 in elke neusholte) beoordeeld door de onderzoeker
3. Deelnemers die ten minste een van de volgende punten hebben bij bezoek 1:
 - eerdere neusoperatie voor de verwijdering van NP;
 - heeft minimaal drie opeenvolgende dagen systemische corticosteroiden gebruikt in de voorgaande 2 jaar voor de behandeling van NP;
 - medisch ongeschikt of intolerantie voor systemische corticosteroiden.
4. Deelnemers moeten gedurende ten minste 8 weken voor de screening dagelijks worden behandeld met intranasale corticosteroiden (inclusief corticosteroïde-bevattende neusnevel of -druppels)
5. Deelnemers die symptomen van ernstige NP laten zien, gedefinieerd als symptomen van matige of ernstige neusverstopping/blokkade/obstructie en verlies van reukvermogen of rinorroe (loopneus) gebaseerd op de klinische beoordeling van de onderzoeker.

6. Aanwezigheid van symptomen van chronische rhinosinusitis zoals beschreven door ten minste 2 verschillende symptomen gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan bezoek 1, waarvan er één neusblokkade/-obstructie/-verstopping of nasale afscheiding (anterieure/ postnasale drip) moet zijn, plus

- aangezichtspijn/-druk

en/of

- vermindering of verlies van reukvermogen

7. Mannelijke of geschikte vrouwelijke deelnemers:

8. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De verantwoordelijke arts beschouwt de deelnemer ongeschikt voor het onderzoek op basis van medisch vraaggesprek, lichamelijk onderzoek of screeningsonderzoek

2. Deelnemers met cystische fibrose

3. Deelnemers met antrochoanale poliepen

4. Tumor in de neusholte (kwaadaardig of goedaardig)

5. rhinosinusitis veroorzaakt door schimmels

6. Deelnemer heeft ernstige scheefstand van het neustussenschot waarbij één neusgat wordt afgesloten, wat volledige beoordeling van neuspoliepen in beide neusgaten onmogelijk maakt

7. Deelnemers die een sino-nasale of sinusoperatie hebben gehad waarbij de laterale wandstructuur van de neus is gewijzigd, wat evaluatie van neuspoliepen score onmogelijk maakt

8. Deelnemers met acute sinusitis of infectie van de bovenste luchtwegen tijdens screening of in de 2 weken voorafgaand aan screening

9. Deelnemers die rhinitis medicamentosa (rebound of chemisch geïnduceerde rhinitis)

10. Deelnemers die in de 4 weken voor screening een astma-exacerbatie hebben gehad waarvoor ze in het ziekenhuis zijn opgenomen

11. Deelnemers die een intranasale en/of sinusoperatie hebben ondergaan in de 6 maanden voorafgaand aan bezoek 1; met uitzondering van neusbiopsie voorafgaand aan bezoek 0 voor diagnostische doeleinden.

12. Deelnemers waarbij NP-chirurgie gecontraïndiceerd is naar de mening van de onderzoeker

13. Deelnemers met andere aandoeningen die zouden kunnen leiden tot verhoogd eosinofielengehalte zoals hypereosinofiele syndromen zoals (maar niet beperkt tot) churg-strauss syndroom of eosinofiele oesofagitis

14. Deelnemers met bekende, reeds bestaande parasitaire infestatie in de 6 maanden voorafgaand aan bezoek 1

15. Deelnemers met een bekende immunodeficiëntie (bijv. humaan immunodeficiëntievirus - hiv), anders dan te verklaren vanuit gebruik van corticosteroïden (CS's) voor de behandeling van astma

16. Deelnemers met een huidige maligniteit of voorgeschiedenis van kanker in remissie korter dan 12 maanden voorafgaand aan screening (NB: Deelnemers die gelokaliseerd huidcarcinoom hebben gehad dat is genezen door verwijdering, worden niet uitgesloten).

17. Deelnemer is niet geschikt als sprake is van een van de volgende leverkenmerken:

- Alanineaminotransferase (ALAT) $>2 \times$ ULN
- Totaal bilirubine $>1,5 \times$ ULN (geïsoleerde bilirubine $>1,5 \times$ ULN wordt geaccepteerd indien bilirubine is gefractioneerd en direct bilirubine $<35\%$)
- Cirrose of huidige instabiele lever- of galziekte volgens de beoordeling van de onderzoeker gedefinieerd door de aanwezigheid van ascites, encefalopathie, coagulopathie, hypoalbuminemie, oesofageale of maagvarices, aanhoudende geelzucht.

18. Andere gelijktijdige medische aandoeningen: Deelnemers met bekende, reeds bestaande, klinisch significante cardiale, endocriene, autoimmune, metabole, neurologische, renale, gastrointestinale, hepatische, hematologische of andere systemische afwijkingen die niet onder controle zijn te houden met standaardbehandeling.

19. Vasculitis: Deelnemers met huidige diagnose van vasculitis. Deelnemers met groot klinisch vermoeden van vasculitis bij screening worden geëvalueerd en actuele vasculitis moet worden uitgesloten voorafgaand aan inclusie.

20. Deelnemers met allergie/intolerantie voor de hulpstoffen van depemokimab in rubriek 6.1, een monoklonaal antilichaam, of biologisch middel.

21. Deelnemers die, conform medisch oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk een actieve COVID-19-infectie hebben, moeten worden uitgesloten. Deelnemers waarvan bekend is dat ze COVID-19-positieve contacten hebben gehad in de voorgaande 14 dagen moeten worden uitgesloten gedurende minimaal 14 dagen na de blootstelling, en in deze tijd moet de deelnemer klachtenvrij blijven. Gerapporteerde reuk-/smaakcomplicaties door COVID-19 moeten gelden als reden voor exclusie.

22. Deelnemers die zijn blootgesteld aan ioniserende straling van meer dan 10mSv boven achtergrondstraling in de voorgaande periode van 3 jaar als gevolg van beroepsblootstelling of eerdere deelname aan wetenschappelijke onderzoeken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-12-2022
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Depemokimab
Generieke naam:	depemokimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2022
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:	15-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2024
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
Ander register	-
EudraCT	EUCTR2021-005037-16-NL
CCMO	NL79949.018.22