

Het verschil in effect van behandeling met mepolizumab en benralizumab op residente en inflammatoire eosinofiele granulocyten.

Gepubliceerd: 10-07-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Ons onderzoek zoals antwoord geven op twee essentiële vragen: 1. zijn er verschillen in effect van behandeling van mepolizumab en benralizumab op gezonde eosinofiele granulocyten die onder gezonde omstandigheden altijd worden gevonden in het rectale...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49549

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIMENSIE

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma, benauwdheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, benralizumab, eosinofiel, mepolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal eosinofiele granulocyten per 'high power field' in rectaal bipten

Secundaire uitkomstmaten

1. Aantal eosinofiele granulocyten in perifeer bloed (miljoen/ml)
2. Kinetiek van eosinofiele granulocyten in weefsel en bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een zeer veel voorkomende chronische en heterogene ziekte. Een belangrijk deel van de astma patiënten reageert goed op huidige therapie. Echter een deel van de astma patiënten (5-10%) reageert niet goed op de huidige medicatie en hebben een ziekte die niet goed onder controle is met alle problemen vandien. Voor deze groep komen er alternatieve therapieën op de markt. Op dit moment gaan er meerdere biologicals voor ernstig astma geregistreerd zonder dat er eigenlijk goed is vastgesteld of en hoe deze nieuwe geneesmiddelen precies werken in de individuele patient en welke patient het beste reageert op welke biological. Dit is ook het geval voor twee biological die zijn gericht op de as IL-5/eosinofiele granulocyt: mepolizumab (anti-IL-5) en benralizumab (anti-IL-5 receptor). Beide middelen zijn geregistreerd en worden voorgeschreven aan patiënten met chronisch ernstig eosinofiel astma zonder dat de (verschillen in) werking goed is bestudeerd. Mepolizumab dat gericht is tegen het cytokine IL5 lijkt geen effect te hebben op eosinofiele granulocyten die normal in de weefsels worden gevonden buiten de long (waar astma zich manifesteert). Benralizumab daarentegen induceert mogelijk dood in alle cellen die de receptor tot expressie brengen; ook de homeostatische IL-5R+ cellen (eosinofiele granulocyten, basofiele granulocyten en mogelijk ILC2 cellen) in de weefsels die niet zijn aangedaan door astma: maag, darm, vetweefsel, cervix etc. Onze studie is een vrij unieke head-to-head vergelijking van twee verschillende biological van verschillende fabrikanten:

GSK (mepolizumab) en AstraZeneca (benralizumab).

Doel van het onderzoek

Ons onderzoek zoals antwoord geven op twee essentiële vragen: 1. zijn er verschillen in effect van behandeling van mepolizumab en benralizumab op gezonde eosinofiele granulocyten die onder gezonde omstandigheden altijd worden gevonden in het rectale weefsel; 2. zijn de geanticipeerde verschillen reversibel wanneer er over wordt gegaan op de alternatieve behandeling: eerst mepolizumab gevolgd door benralizumab en vice versa. Deze 'head-to-head' vergelijking is van groot belang omdat de werkingen van beide biologics fundamenteel anders zijn: neutralisering van het cytokine IL-5/mepolizumab vs. killing van IL-5R+ cellen/benralizumab. Deze kennis ontbreekt nu en kan alleen goed worden onderzocht in een head to head vergelijking. Als de hypothese wordt bevestigd dat alle eosinofiele granulocyten worden getarget door anti IL5R therapie geeft dat belangrijke informatie voor de keuze welke therapie moet worden gekozen.

Onderzoeksopzet

Onderzoek deel 1: vergelijkende studie tussen 20 patiënten die worden behandeld met mepolizumab en 20 patiënten die worden behandeld met benralizumab.

Onderzoek deel 2: longitudinale cross-over met 12 (2x6) patiënten die starten met de ene therapie en 'cross's-over' naar de andere therapie na 6 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting is beperkt:

cross-sectionele studie:

1 keer initiatievisite 1 uur, 1 keer een hele dag in UMCU, daarna 1 x 2 uur voor biopsie.

Totaal: 6-26 dagen afhankelijk van de lengte van de labeling: 11 uur in total

Klinische sampling: 4 kleine rectal biopsies, 1 buisje NaHep bloed, en 6 vingerprikjes (glucose bepaling)

Prospectieve studie:

1 maal initiatie visite 1 uur, 3 maal een bezoek aan het ziekenhuis gedurende 2 uur

48 weken en 4 onderzoek bezoeken aan ziekenhuis (inclusie visite, week 0, week 26 en week 52)/10 korte bezoeken voor gewicht en bloed beeld: 17 uur in total

Klinische sampling: 4 kleine rectal biopsies, 1 buisje NaHep bloed en urine sample

Er zijn geen risico's verbonden aan het onderzoek anders dan:

1. Venapunctie : mogelijk lichte nabloeding, blauwe plek
2. Rectaal biopt: mogelijk lichte nabloeding
3. 2H-glucose: geen bekende bijwerkingen bij de dosis die wordt gebruikt
4. Gebruik Nucala en Farenza: milde klachten zoals hoofdpijn, verkoudheid, verhoging, rugpijn.

cross-sectionele studie: 11 uur; prospectieve studie: 7 uur

cross-sectionele studie: 1 keer initiatievisite 1 uur, 1 keer een hele dag in UMCU, daarna 1 x 2 uur voor biopsie. Voor prospectieve studie 1 maal initiatie visite 1 uur, 3 maal een bezoek aan het ziekenhuis gedurende 2 uur

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100 Heidelberglaan 100
UTRECHT 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100 Heidelberglaan 100
UTRECHT 3584CX
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)

- * Leeftijd * 18
- * Diagnose ernstig refractair astma
- * In aanmerking komen voor de behandeling met mepolizumab en/of benralizumab volgens de aanbevelingen van de Nederlandse Vereniging van artsen voor longziekten en tuberculose (NVALT richtlijn 2010)): patiënten met astma, bij wie alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, co-morbiditeit optimaal is behandeld, uitlokkende factoren zo veel mogelijk zijn verwijderd en therapietrouw is geoptimaliseerd, maar die desondanks slechte controle (* 1.5 ACQ-7 of andere questionnaire) van hun astma hebben of frequente (* 2 per jaar) ernstige exacerbaties onder regelmatig gebruik van hoge doseringen astmamedicatie, of patiënten, die slechts controle van un astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroïden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling.
- * Behandeling met mepolizumab or benralizumab gedurende ten minste 4 maanden.
- * Voor behandeling met 'biologicals' een bloed eosinofilie (* 150 eosinofielen/*microl bloed) ongeacht het gebruik van steroïden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * enige infectie (bijv. HIV, Hepatitis, SOAs)
- * Insuline afhankelijke diabetes
- * Roken gedurende de laatste 12 maanden of meer dan 10 pakjesjaren
- * Aangetoonde allergische bronchopulmonale aspergillose
- * Auto-immuun ziekte(n)
- * Gebruik van geneesmiddelen anders dan
 - o Astma medicatie
 - o Anticonceptiva
 - o Pijnstillers, wanneer gemiddeld gebruik minder dan één per week
- * Overmatig alcoholgebruik (voor mannen > 36 glazen per week), voor vrouwen >24 glazen/week
- * Gebruik van recreational drugs

- * Kanker/genezen van kanker
- * Gebruik van biologicals anders dan mepolizumab of benralizumab
- * Dagelijks gebruik van orale steroïden gedurende drie maanden voor start van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fasenra
Generieke naam:	benralizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nucala
Generieke naam:	mepolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Afgewezen
Datum: 26-06-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2019-004676-18-NL
CCMO	NL72258.041.20