

Een open-label, eenarmig fase 3-onderzoek van 52 weken om de werkzaamheid en veiligheid van mepolizumab SC te onderzoeken bij deelnemers van 6 tot 17 jaar met hypereosinofiel syndroom

Gepubliceerd: 07-09-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510110-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelen:- Evaluatie van de werkzaamheid van mepolizumab SC om de 4 weken toegediend aan deelnemers in de leeftijd van 6...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar pediatrische patiënten met hypereosinofiel syndroom (SPHERE)

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

HES, Hypereosinofiel syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline Research & Development Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 3, hypereosinofiel syndroom, mepolizumab, pediatrisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De frequentie van HES-opflakkingen tijdens de behandelperiode van 52 weken van het onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in de gemiddelde dagelijkse OCS-dosis (prednison/prednisolon of equivalent) tussen week 0 tot 4 en week 48 tot 52
- Vermindering $\geq 50\%$ in de gemiddelde dagelijkse OCS-dosis (prednison/prednisolon of equivalent) tussen week 0 tot 4 en week 48 tot 52
- Het bereiken van een gemiddelde dagelijkse OCS-dosis (prednison/prednisolon of equivalent) $\leq 7,5$ mg in de periode van week 48 tot 52
- Het bereiken van een gemiddelde dagelijkse OCS-dosis (prednison/prednisolon of equivalent) $\leq 7,5$ mg in de periode van week 48 tot 52
- Verandering t.o.v. baseline in ernst van vermoeidheid, gebaseerd op de wekelijkse gemiddelde score van onderdeel 3 (ernstigste mate van vermoeidheid in de afgelopen 24 uur) van de Brief Fatigue Inventory (BFI) in week 52
- Optreden van antistoffen tegen het onderzoeksmiddel (anti-drug antibodies,

ADA's) en neutraliserende antistoffen (NAb)

- Verhouding tot baseline van het absolute aantal eosinofielen in het bloed op verschillende tijdstippen tijdens de 52 weken durende behandelperiode van het onderzoek

- Plasmaconcentratie van mepolizumab op verschillende tijdstippen tijdens de 52 weken durende behandelperiode van het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypereosinofiel syndroom (HES) is een groep van zeldzame hematologische aandoeningen zonder bekende oorzaak, waarbij langdurige overproductie van eosinofielen in het beenmerg plaatsvindt. De HES-behandeling is erop gericht de symptomen te verlichten en de progressie van verdere orgaanschade die wordt veroorzaakt door geactiveerde eosinofielen ongedaan te maken of uit te stellen. Er is aangetoond dat mepolizumab doeltreffend is en goed wordt verdragen door patiënten met HES.

Het doel van dit onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid van mepolizumab SC te onderzoeken bij kinderen (van 6 tot 11 jaar) en adolescenten (van 12 tot 17 jaar) met HES die de standaardbehandeling (SoC-behandeling) krijgen. Het primaire doel van het onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van de toediening van mepolizumab SC om de vier 4 weken bij deelnemers in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met HES.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510110-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelen:

- Evaluatie van de werkzaamheid van mepolizumab SC om de 4 weken toegediend aan deelnemers in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met HES.

Secundaire doelen:

- Beoordeling van het effect van toediening van mepolizumab SC om de 4 weken op de verandering in de dosis orale corticosteroiden (OCS) bij deelnemers in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met HES die op baseline OCS gebruiken

- Beoordeling van het effect van toediening van mepolizumab SC om de 4 weken op de verandering in de dosis orale corticosteroiden (OCS) bij deelnemers in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met HES
- Beoordeling van de werkzaamheid van toediening van mepolizumab elke 4 weken tegen vermoeidheid bij deelnemers van 6 tot 17 jaar met HES
- Beoordeling van de immunogeniteit van mepolizumab SC om de 4 weken toegediend bij deelnemers in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met HES.
- Beoordeling van het effect van langdurig gebruik van mepolizumab SC op een farmacodynamische (PD)-marker bij deelnemers in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met HES.
- Beoordeling van de farmacokinetiek (FK) van mepolizumab SC bij deelnemers in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met HES

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, eenarmig, multicenter onderzoek van 52 weken van mepolizumab SC bij kinderen en jongeren met HES die de SoC-behandeling krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers ontvangen elke 4 weken 1-3 injecties met mepolizumab gedurende een behandelingsperiode van 52 weken (met de laatste dosis in week 48). De hoeveelheid is afhankelijk van de leeftijd en gewicht van een deelnemer. In deze periode gebruiken deelnemers ook hun gebruikelijke medicatie (standaardzorg)

Inschatting van belasting en risico

raadpleeg de onderzoeksschema's in het protocol, tabel 1 (p 14-19).

Dit onderzoek duurt maximaal 1 jaar en 3 maanden. Deelnemers bezoeken het ziekenhuis elke 4 weken tijdens de behandelingsperiode. De behandelingsperiode duurt in totaal 52 weken.

Tijdens de behandelingsperiode kunnen de volgende tests en procedures worden uitgevoerd tijdens een bezoek, maar niet per se tijdens elk bezoek:

- Een lichamelijk onderzoek uitvoeren, inclusief lengte en gewicht
- Een HES-kernbeoordeling noteren, dat wil zeggen dat de onderzoeksarts naar je HES symptomen kijkt
- Het bekijken en noteren van gelijktijdig gebruikte medicijnen, inclusief orale corticosteroiden (OCS)
- het werkblad Healthcare Resource Utilisation (HCRU, gebruik van medische hulpmiddelen) bekijken, waarop jij al je andere doktersbezoeken of behandelingen opschrijft. die je hebt gekregen.
- een aantal vragenlijsten invullen
- je ouders/voogden vragen een aantal vragenlijsten in te vullen
- een longtest (spirometrie)

- een echocardiogram maken
- beoordeling van bijwerkingen (AEs/SAEs)
- je vitale functies meten
- een ECG maken
- bloed afnemen
- urine verzamelen
- het onderzoeksmiddel toedienen

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Great West Road 980
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GB

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Great West Road 980
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd:

1. De deelnemers moeten tussen de 6 en 17 jaar oud zijn op het tijdstip van de screening (bezoek 1).

Type deelnemer en ziektekenmerken

2. Deelnemers bij wie de diagnose van HES ten minste 6 maanden voorafgaand aan inclusie (bezoek 2) is gesteld

3. Voorgeschiedenis van 2 of meer HES-opflakkingen in de 12 maanden voorafgaand aan de screening (bezoek 1)

4. Deelnemers moeten ten tijde van de screening ≥ 1000 eosinofiele bloedcellen/ μL hebben.

5. Deelnemers moeten gedurende de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis mepolizumab (bezoek 2) een stabiele dosis HES-therapie krijgen.

Vereisten voor geslachtsverkeer en anticonceptie/barrièremiddelen

6. Man en/of vrouw [(op basis van voortplantingsorganen en functies toegewezen door chromosomaal complement)] [FDA, 2016].

- Anticonceptie, barrièremiddelen en zwangerschapstests zijn vereist zoals gepast voor de leeftijd en seksuele activiteit van de minderjarige deelnemers, en zoals vereist door de plaatselijke regelgeving.

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij:

- Premenarchaal is of
- Niet zwanger is, zoals bevestigd door een negatieve humane chorionische gonadotrofine [hCG] test op basis van urine (of serum indien vereist door lokale regelgeving) indien zij zwanger kan worden.

Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met een consistent en correct gebruik van een aanvaardbare anticonceptiemethode (zie par. 10.4, Bijlage 4) voor de duur van het onderzoek en gedurende 16 weken na de toediening van de laatste dosis onderzoeksproduct. Er is een urinezwangerschapstest vereist voor vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd

Geïnformeerde toestemming

7. De onderzoeksarts of een door de onderzoeksarts aangewezen persoon dient schriftelijke geïnformeerde toestemming van de wettelijke voogd van elke deelnemer aan het onderzoek (zoals gedefinieerd in subpar. 10.1.3) en de instemming van de deelnemer, indien van toepassing, te verkrijgen, voordat een onderzoekspecifieke activiteit wordt uitgevoerd (tenzij een medisch-ethische beoordelingscommissie vrijstelling van de geïnformeerde toestemming heeft verleend). Alle wettelijke voogden moeten volledig worden geïnformeerd en de deelnemers moeten zo uitvoerig mogelijk worden geïnformeerd over het onderzoek in taal en met termen die ze kunnen begrijpen.

8. Een deelnemer die het toestemmingsformulier kan ondertekenen en dagtekenen, ondertekent en dagtekent een (voor de leeftijd passend) schriftelijk toestemmingsformulier, en de ouder/voogd ondertekent en dagtekent het toestemmingsformulier bij de informatiebrief voor deelname aan het onderzoek voordat met het onderzoek samenhangende activiteiten worden gestart.

Overig

9. Er moet een wettelijke voogd of eerstelijnsverzorger beschikbaar zijn om het onderzoekspersoneel te helpen follow-up te garanderen, de deelnemer te helpen met het bijwonen van beoordelingsdagen volgens het overzicht van activiteiten (bv. in staat om geplande bezoeken uit te voeren, het behandelingsplan te volgen en laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te ondergaan), consequent en steeds beschikbaar te zijn om informatie over de deelnemer te verstrekken aan de hand van de beoordelingsschalen tijdens de geplande onderzoeksbezoeken, en een zorgvuldige en betrouwbare toediening van onderzoeksinterventie zoals voorgeschreven te verzorgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische aandoeningen

1. Levensbedreigende HES of levensbedreigende comorbiditeiten van HES: Levensbedreigende HES-ziekte zo ernstig dat (a) de kans op overlijden groot is, tenzij het verloop van de ziekte binnen 12 weken voor bezoek 2 wordt onderbroken of (b) de kans op ernstige verslechtering van de HES groot is, tenzij onmiddellijke therapeutische interventie wordt geboden.
2. Andere gelijktijdige medische aandoeningen die van invloed kunnen zijn op de veiligheid van de deelnemer: Deelnemers met bekende, reeds bestaande, klinisch significante afwijkingen in het endocriene, auto-immuun-, metabolische, neurologische, nier-, gastro-intestinale, lever-, hematologische of respiratoire systeem of andere systemen die niet in verband worden gebracht met HES en die met de standaardbehandeling niet onder controle kunnen worden gehouden.
3. Eosinofilie van onbekende significantie
4. FIP1L1-PDGFR α (F/P)-status: Deelnemers die positief testen op F/P.
5. Klinische diagnose van EGPA
6. Infectie:
 - Deelnemers met chronische of blijvende actieve infecties die systemische behandeling vereisen, evenals deelnemers die binnen 4 weken voor inclusie (bezoek 2) een klinisch significante infectie als gevolg van besmetting met een virus, bacterie of schimmel hebben doorgemaakt.
 - Deelnemers met een reeds bestaande parasitaire infestatie in de 6 maanden voor inclusie (bezoek 2).
7. Deelnemers met een bekende immunodeficiëntie (bv. HIV) die niet kan worden

verklaard door het gebruik van OCS of andere behandelingen die voor HES zijn gevolgd.

8. Deelnemers met een gedocumenteerde geschiedenis van klinisch significante hartschade voorafgaand aan screening (bezoek 1) die volgens de onderzoeksarts de deelname van de deelnemer tijdens het onderzoek zou beïnvloeden.

9. Maligniteit:

- Deelnemers met een voorgeschiedenis van of huidig lymfoom
- Deelnemers met bestaande maligniteit of eerdere voorgeschiedenis van kanker in remissie gedurende minder dan 12 maanden voorafgaand aan screening (bezoek 1). Deelnemers die een gelokaliseerd carcinoom (bijv. basaal of plaveiselcel) van de huid hadden, dat werd gereceerd ter behandeling, worden niet uitgesloten.

10. Deelnemers die niet reageren op OCS op basis van klinische respons of waarden voor bloedeosinofielen.

Eerdere/gelijktijdige behandeling

11. Deelnemers die in de 4 maanden voorafgaan aan inclusie (bezoek 2) mepolizumab hebben gekregen.

12. Deelnemers die een van de volgende behandelingen hebben ondergaan:

- Corticosteroïden intraveneus of subcutaan in de periode van 4 weken vóór inclusie (bezoek 2).

- Eventuele andere monoklonale antistoffen binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke periode het langste is) voor de inclusie (bezoek 2).

Ander onderzoeksproducten/klinische onderzoeken

13. Deelnemers die zijn behandeld met een onderzoeksmiddel (biologisch of niet-biologisch) in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke periode het langst is) voorafgaand aan inclusie (bezoek 2). De term *onderzoeksgeneesmiddel* geldt voor elk geneesmiddel dat niet is goedgekeurd voor verkoop in het land waar het wordt gebruikt, en voor onderzoeksformuleringen van al in de handel gebrachte producten.

14. Het gebruik van kandidaat-COVID-19-vaccins waarvoor geen beperkte, versnelde of volledige autorisatie/goedkeuring is verkregen en die alleen in gebruik zijn als onderdeel van een klinisch onderzoek

15. Deelnemers die momenteel deelnemen aan een ander interventioneel klinisch onderzoek

Contra-indicaties

16. Deelnemers met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een monoklonale antistof (inclusief mepolizumab).

Overige uitsluitingscriteria

17. Uitkomsten ECG met 12 afleidingen:

Voor alle deelnemers:

- Een abnormale uitkomst van het ECG met 12 afleidingen dat tijdens bezoek 1 is

uitgevoerd die als klinisch significant wordt beschouwd en die naar de mening van de onderzoeksarts gevolgen zou hebben voor de deelname van de deelnemer aan het onderzoek.

Voor deelnemers in de leeftijd van 6 tot 11 jaar:

- QT-interval gecorrigeerd aan de hand van de formule (QTcF) van Fridericia > 450 ms.
- Linkerbundeltakblok

Voor deelnemers in de leeftijd van 12 tot 17 jaar:

- QTcF-> 450 ms of QT-interval gecorrigeerd voor hartfrequentie (QTc) > 480 ms bij deelnemers met bundeltakblok

18. Afwijkingen/aandoening van de lever

19. Overige afwijkende laboratoriumwaarden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	31-01-2023
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-09-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-05-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2024

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	CTIS2023-510110-36-00
EudraCT	EUCTR2021-000933-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04965636
CCMO	NL81252.056.22