

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

Gepubliceerd: 10-09-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

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	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52251

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIMENSIE

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma, benauwheid

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

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten (indien van toepassing):

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 patienten 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 biologische 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 geanticiperde 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 biologische 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 initiële visit 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: 16 uur in total

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

Prospectieve cross-over 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: 25 uur in total

Klinische sampling: 4 kleine rectale zuigbiopten, 2 buisjes 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,

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
UTRECHT 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
UTRECHT 3584CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

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 hun astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroïden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling.
- Behandeling met mepolizumab of benralizumab gedurende ten minste 4 maanden.
- Voor behandeling met 'biologicals' een bloed eosinofilie (≥ 150 eosinofielen/microl bloed) ongeacht het gebruik van steroïden.

Exclusion criteria healthy controls

- Any infection (eg. HIV, Hepatitis, STDs)
- Insulin dependent diabetes
- Smoking at present or in the last 12 months and/or a past history of more than 10 pack years
- Proven allergic bronchopulmonary aspergillosis
- Auto-immune diseases
- Use of medication, excluding:
 - o Anticonceptives
 - o Pain killers other than acetylsalicylic acid, if used less than once a week
- exuberant alcohol consumption (for males > 36 glasses per week, for females > 24 glasses per week)
- Drug use
- History of cancer

- Current use of biologicals
- Use of oral glucocorticosteroids during the last three months before entering the study

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 behalve acetylsalicyl zuur, wanneer gemiddeld gebruik minder dan één per week
 - o acetylsalicyl zuur 0-2 dagen voor de start van de studie
- 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 steroiden gedurende drie maanden voor start van de studie

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-10-2022
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke 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

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26743

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004676-18-NL
CCMO	NL74748.041.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-01-2023

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely