

MONOPOLY: voorspellen werkzaamheid van dupilumab bij volwassen patienten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP)

Gepubliceerd: 16-12-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doel: identificeren van predictieve fenotypische en endotypische biomarkers voor de effectiviteitsrespons op dupilumab bij volwassen patiënten met CRSwNP, door de type-2 ontsteking in het perifere bloed en neuspoliep weefsel bij baseline en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54163

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dupilumab voor patiënten met CRSwNP

Aandoening

- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

chronische rhinosinusitis met neuspoliepen; chronische neusbijholtenontsteking met neuspoliepen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biological, dupilumab, poliepen, rhinosinuitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Analyse met immunohistochemie en 'single cell suspension flow cytometry'.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische rhinosinuitis (CRS) is een wereldwijd prevalentie aandoening met negatieve impact op kwaliteit van leven en met een significante sociaal-economische afdrak inzake gezondheidszorg consumptie en arbeidsproductiviteitsverlies. CRS wordt traditioneel dichotoom ingedeeld in de volgende fenotypes: mét of zónder neuspoliepen (respectievelijke CRSwNP en CRSsNP). In de afgelopen decades is er veel kennis vergaard over de onderliggende, endotype gedreven immunopathofysiologie, binnen zowel basaal als klinisch wetenschappelijk onderzoek, welke onder andere heeft geleid tot nieuwe behandelmogelijkheden. In de Westerse wereld is CRSwNP voornamelijk een type-2 ontsteking gedreven aandoening, waarbij interleukine (IL) 4, 5, 9 en 13 betrokken zijn. Humane monoclonale antilichamen (hMABs) gericht tegen deze en andere betrokken cytokinen zijn effectief gebleken bij andere, veelal gerelateerde, aandoeningen, zoals astma, atopische dermatitis en eosinofiele oesofagitis. Dupilumab is een dergelijke hMAB, gericht tegen IL*4R α , een gedeelde component van de IL-4 en -13 receptor. Door effectief de IL*4R signaal cascade van IL*4 en *13 te blokkeren, remt het de type-2 ontsteking. Sinds 2019 is dupilumab goedgekeurd in Europa en de USA voor behandeling van CRSwNP met type-2 ontsteking. Fase 2 en 3 onderzoeken hebben reeds de veiligheid en effectiviteit aangetoond, waarbij blijkt dat 10% van de patiënten geen klinisch baat heeft van deze dure therapie. Het is nog onbekend of dit percentage overeenkomt met de dagelijkse kliniek. Er is nu een sterke behoefte aan predictieve biomarkers voor de effectiviteit van dupilumab. Hiermee kunnen we onnodige behandeling voorkomen en zo 'patiënt centred care' en zorg efficiëntie optimaliseren. Ook zal dit leiden tot meer inzicht in de onderliggende

immunopathofysiologische mechanismes van CRSwNP met type-2 ontsteking.

Aanvulling voor amendement 1:

a) in onze dagelijkse praktijk blijken minder niet-responsieve patiënten dan gecalculeerd o.b.v. de voorgaande clinical trials. Dit is waarschijnlijk t.g.v. de striktere indicatiestelling o.b.v. het Type-2 inflammatie criterium, zoals opgenomen in de door ons gebruikte geldende Europese richtlijn EPOS2020. Hierdoor kunnen neuspoliep bipten worden afgenomen bij baseline, maar nauwelijks na 6 maanden van behandeling, wat vergelijkende evaluatie verhindert van klinisch te onderscheiden groepen van (zeer) snelle en (zeer) langzame / niet-responders. Een aanvullende cyto-brush op baseline en 6 maanden verhelpt dit probleem. Het afnemen van de cytobrush levert hoogstens beperkt ongemak op voor de patiënt.

b) van dupilumab is bekend at het (tijdelijk) stijging van de serum eosinofielen geeft. Bij tussentijdse analyse blijkt dat patiënten met een initiële serum eosinofilie van $\geq 1.0 \times 10^9/L$ een verhoogd risico hebben op serum eosinofiel waarden van $\geq 1.5 \times 10^9/L$, welke intensievere monitoring middels extra bloedafname, en aanpassing van de dosering bij serum eosinofiel waarden van $\geq 3.0 \times 10^9/L$, i.v.m. de kans op het ontwikkelen van een hypereosinofiel syndroom (HES). Dit compliceert de behandeling en kan leiden tot staking van de behandeling wanneer, ondanks voornoemd ingrijpen, (hyper)eosinofilie persisteert (bij tussentijdse analyse +/- 1% van totale cohort). We willen graag inzicht verkrijgen in: i) de dynamiek van deze (tijdelijk/persisterende) hypereosinofiele, ii) de verhouding van actieve en inactieve eosinofielen en daarmee betere inschatting van de kans op het ontwikkelen van HES, en iii) exploreren van predictieve biomarkers voor (persisterende) (hyper)eosinofilie. Hiervoor nemen onze onderzoeksverpleegkundigen bij deelnemende patiënten met initiele serum eosinofel waarde van $\geq 1.0 \times 10^9/L$ extra bloed af (20 i.p.v. 10mL, dus totaal 2x10mL extra) t.t.v. de reguliere controle momenten op 4 en 12 weken, i.p.v. dat dit bij het laboratorium gebeurt. Het aantal prikmomenten blijft gelijk en het bespaart de patiënt tijd die anders wordt besteed aan het bezoeken van het klinisch laboratorium.

Aanvullend voor amendement 2: in de dagelijkse praktijk wordt de dupilumab bij goede respons v.a. 24 weken getapered. Iedere ≥ 24 weken wordt de interdosist interval verlengd met 2 weken, conditioneel aan adequate therapie respons en CRS-controle zoals gedefinieerd door EPOS2020. Dit vermindert de behandelingslast (treatment burden) voor de patiënt en vermindert de directe aanschafkosten van de dupilumab. Tussentijdse evaluatie van de dagelijkse praktijk laat zien dat dit i.h.a. goed mogelijk is tot een dosisfrequentie van 1x/6-8 weken. Verdere tapering toont heterogene resultaten. We willen evalueren of er (predictieve) biomarkers zijn voor de maximale interdosist interval (of: minimale doseringsfrequentie). Dit zal uiteindelijk de 'patient centered care' ten goede komen en geeft ons nader inzicht in onderliggende feno- en endotypes

van CRSwNP.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: identificeren van predictieve fenotypische en endotypische biomarkers voor de effectiviteitsrespons op dupilumab bij volwassen patiënten met CRSwNP, door de type-2 ontsteking in het perifere bloed en neuspoliep weefsel bij baseline en na 6 maanden van behandeling met dupilumab te vergelijken tussen 'responders' en 'non-responders', en tussen de clusters van maximaal verhoogde interdosinterval.

Tweede doel: fenotypische verschillen identificeren in het perifere bloed en neuspoliepweefsel voor wat betreft ILC2-cellen, eosinofielen, basofielen en mestcellen tussen 'responders' en 'non-responders', en tussen de clusters van maximaal verhoogde interdosinterval.

Onderzoekopzet

Open prospectief observationeel onderzoek met achtereenvolgende patiënten inclusie

Inschatting van belasting en risico

Bij de visites op baseline en na 6 maanden behandeling wordt bij de standaard venapunctie extra bloed (100 i.p.v. 10mL) afgenomen en wordt een nasendoscopisch neuspoliep bipt genomen en aan de andere zijde een cyto-brush.

Bij de patiënten met initiële serum eosinofilie $1.0 \times 10^9/L$, wordt extra bloed afgenomen gedurende de standaard visites en venapuncties op 4 en 12 weken na begin van de behandeling.

Vanaf 6 maanden iedere 24 weken t/m 36 maanden: wanneer gedurende de standaard visites conform dagelijkse praktijk wordt besloten de interdosinterval te verlengen, zal er extra bloed worden afgenomen bij de standaard venapunctie (100mL i.p.v. 10mL) en wordt een nasendoscopisch neuspoliep bipt afgenomen (wanneer aanwezig) en een nasale cytobrush afgenomen.

Risico's:

- venapunctie: mogelijk extra ongemak
- biopsie: ongemak, kans op beperkte bloeding
- cytobrush: mild ongemak

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 DD
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 DD
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)

bilaterale CRSwNP (EPOS2020 criteria)
>= 18 jaar
indicatie voor biological (EPOS2020 criteria) en startend met dupilumab
(zie voor EPOS 2020 criteria de referentie in METC protocol)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- leeftijd < 18 jaar

- zwangerschap
- patient is niet in staat de SNOT-22 vragenlijst te completeren in NL of EN
- sterke indicatie voor chirurgie (bv mucocèle)
- systeemziekte welke de neus aandoet (bv: GPA, EGPA, sarcoidose, primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis)
- antrochoanaal poliepen
- inverted papilloma of maligne poliepen
- acute bovenste of onderste luchtweg binnen 2 weken voor inslusie bezoek
- systemische corticosteroiden in de 4 weken voorgaand aan inslusie bezoek
- noodzaak tot systemisch corticosteroid voor andere ziekte dan CRSwNP
- systemische aandoening die participatie aan de studie verhindert (alle ziekten met een grotere invloed dan CRSwNP op de kwaliteit van leven) en/of die een risico vormen voor de patiënt de gedurende de studie periode
- andere systemische medicatie die de CRSwNP of de primaire of de secundaire uitkomstmaten kunnen beïnvloeden, zoals (niet-)selectieve immuunrespons remmers (bv: azathioprine, methotrexate), met uitzondering van andere type-2 gerichte biologicals voor de indicatie van CRSwNP en/of asthma

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-01-2021
Aantal proefpersonen:	130
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2023
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
CCMO	NL75291.018.20