

Een multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar het gebruik van benralizumab bij patiënten met eosinofiele oesofagitis (MESSINA)

Gepubliceerd: 08-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het middel benralizumab is bij de behandeling van eosinofiele oesofagitis.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55048

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MESSINA

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

allergische slokdarmontsteking, Eosinofiele oesofagitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/Sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Benralizumab, Eosinofiele oesofagitis, IL-5R&alpha, monoklonaal antilichaam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling: Om het effect van benralizumab 30 mg Q4W op histologische tekenen en symptomen van EoE te evalueren bij patiënten met symptomatische en histologisch actieve eosinofiele oesophagitis.

Dual-primaire eindpunten / variabelen: deel van de patiënten met een histologische respons in week 24, gedefinieerd als een slokdarm intra-epitheliaal eosinofiel aantal met hooguit een piek van ≤ 6 eos / hpf en veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in DSQ-score in week 24.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

Om het effect van benralizumab 30 mg Q4W op klinische functies van EoE en ziekte-activiteit te evalueren.

Eindpunten / variabelen:

- Het belangrijkste secundaire eindpunt: Veranderingen van de uitgangswaarde in centraal-gelezen EoE EREFS in week 24.
- Centraal gelezen bipten voor aanvullend histopathologie en weefsel-eosinofielen, inclusief EoE-HSS, in week 24.

- Dysfagievrije dagen zoals vastgelegd in de DSQ.
- Frequentie van dysfagie aanvallen zoals vastgelegd in de EoE-3D.
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in dysfagie-geassocieerde pijn, ongemak en algehele ernst zoals vastgelegd in de EoE-3D in week 24.
- Wijzigingen in buikpijn en misselijkheid ten opzichte van de uitgangswaarde zoals vastgelegd in het dagboek in week 24.

Om het effect van benralizumab 30 mg Q4W op patiënt gerapporteerde QOL-maatregelen te evalueren.

Eindpunten / variabelen:

- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in EoE-QoL-A in week 24.
- SF-36 v2 Gezondheidsenquête in week 24.

Om het effect van benralizumab 30 mg Q4W op het gebruik van gezondheidsmiddelen door EoE te evalueren.

Endpoint / variabele:

- Percentage patiënten met relevante gelijktijdige procedures en gebruik van zorgmiddelen tijdens de studie tot en met week 24.

Om het effect van benralizumab 30 mg Q4W op door de patiënt gerapporteerde metingen van de ernst van de ziekte en de gezondheidstoestand te evalueren.

Eindpunten / variabelen:

- PGI-S in week 24.
- PGI-C in week 24.

Om de PK en immunogeniciteit van benralizumab 30 mg Q4W bij patiënten met EoE te beoordelen.

Eindpunten / variabelen:

- Serum benralizumab-concentratie.
- ADA en nAb.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele oesofagitis is een chronische allergische ontstekingsaandoening van de slokdarm, histologisch gedefinieerd door slokdarmontsteking van ≥ 15 eosinofielen per high power field (eos/ hpf). Typische symptomen zijn dysfagie en voedselimpactie bij adolescenten en volwassenen.

Er is een klinische on vervulde behoefte aan nieuwe therapieën bij patiënten met eosinofiele oesophagitis (EoE). Jorveza® (orodispergeerbare budesonide-tablet) is in de EU goedgekeurd voor de behandeling van EoE bij volwassenen in 2018 en er zijn geen goedgekeurde producten voor de behandeling van EoE bij pediatrische patiënten. Bovendien zijn de meeste huidige behandelingsmethoden ofwel belast met therapietrouw problemen en / of beperkte effectiviteit of bedoeld voor de behandeling van complicaties.

Benralizumab is een gehumaniseerd, afucosyleerd monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan het IL-5Ra op de doelcel en eosinofielen direct via ADCC uitput. Het werkingsmechanisme van benralizumab maakt het een mogelijke behandelingsoptie voor de grote on vervulde behoefte bij patiënten met symptomatische en histologisch actieve EoE. Benralizumab is of wordt onderzocht bij patiënten met astma, chronische obstructieve longziekte (COPD), Hypereosinofiel Syndroom (HES), neuspolyposis, eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA), eosinofiele chronische rhinosinusitis en eosinofiele gastritis / gastro-enteritis. De huidige studie (D3255C00001 [MESSINA]) is de eerste klinische studie gewijd aan de beoordeling van benralizumab bij patiënten met EoE.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam het middel benralizumab is bij de behandeling van eosinofiele oesofagitis.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, multicentrum, fase 3 onderzoek met parallelle groepen om de werking en veiligheid van een herhaalde dosering van benralizumab te onderzoeken ten opzichte van placebo in mannelijke en vrouwelijk proefpersonen van 12 tot 65 jaar (Voor Nederland geldt de leeftijdscategorie 18-65 jaar) met symptomatische en histologisch actieve eosinofiele oesofagitis. Ongeveer 170 geschikte proefpersonen met symptomatische en histologisch actieve eosinofiele oesofagitis voor randomisatie zullen in een 1:1 verhouding gerandomiseerd worden naar 4-wekelijks 30 mg benralizumab of placebo gedurende een behandelperiode van 24 weken (Dubbelblinde periode). De randomisatie van volwassenen zal gestratificeerd worden per regio (Noord Amerika t.o.v. de rest van de wereld [ROW]) en op steroïde gebruik tijdens studiemarkt. Proefpersonen die de dubbelblind, placebo-gecontroleerde periode met studiemedicatie voltooid hebben, vervolgen de studie in een open label behandelperiode met 4-wekelijks benralizumab 30 mg tot en met week 52 (Open-label periode). Alle proefpersonen die gedurende de 52 weken durende behandelperiode therapietrouw zijn (24 weken DB periode en 28 weken OL periode; DB+OL) mogen verdergaan met een 52 weken durende Open Label Extension (OLE) periode op 4-wekelijks benralizumab 30 mg. Gedurende de OLE periode krijgt elke proefpersoon 1 jaar behandeling met OL benralizumab na voltooiing van de 52 weken durende DB+OL behandelperioden. Alle hiervoor geschikte proefpersonen zullen uitgenodigd worden voor de OLE periode. Proefpersonen die niet deelnemen aan de OLE periode zullen een opvolgingsvisite hebben 12 weken na laatste dosering van studiemedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met symptomatische en histologisch actieve eosinofiele oesophagitis vóór randomisatie worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar 30 mg benralizumab of placebo met tussenpozen van 4 weken gedurende een behandelingsperiode van 24 weken (DB-periode). Proefpersonen die de dubbelblind, placebo-gecontroleerde behandelingsperiode met het onderzoeksproduct (IP) afronden, gaan door naar een Open-label behandelingsperiode met benralizumab 30 mg Q4W tot week 52 (OL-periode). Alle proefpersonen die voldoen aan het protocol en de behandeling door de onderzoeker die de 52 weken durende behandelingsperiode (de 24 weken durende DB-behandelingsperiode en de 28 weken OL-behandelingsperiode; DB + OL-behandelingsperioden) met het onderzoeksmiddel benralizumab voltooien, komen in aanmerking om door te gaan naar een open-label extentie periode van 52 weken of langer op benralizumab 30 mg Q4W (OLE).

Inschatting van belasting en risico

Voor de dubbelblinde behandelperiode wordt de proefpersoon gevraagd om ten minste 8 keer het ziekenhuis te bezoeken. Elk bezoek zal 1-4 uur duren.

Voor de open label behandelperiode wordt de proefpersoon gevraagd om ten minste 7 keer het ziekenhuis te bezoeken. Elk bezoek zal 1-4 uur duren.

Voor de open label verlengde behandelperiode wordt de proefpersoon gevraagd om ten minste 12 keer het ziekenhuis te bezoeken. Elk bezoek zal 1-4 uur duren.

De proefpersoon zal 13 keer onderzoeksmiddel ontvangen gedurende 48 weken. Indien de proefpersoon deelneemt aan de verlenging van het onderzoek zal de proefpersoon 26 keer het onderzoeksmiddel ontvangen gedurende 100 weken. Het onderzoeksmiddel kan allergische reacties veroorzaken. Een studiearts zal aanwezig zijn bij de toediening van het onderzoeksmiddel en zal de proefpersoon 1-2 uur observeren na toediening van het onderzoeksmiddel. Daarnaast kan de proefpersoon last krijgen van bijwerkingen van het onderzoeksmiddel.

Er zullen tijdens het onderzoek bloedmonsters worden afgenomen. Het totale bloedvolume dat zal worden afgenomen tijdens het eerste jaar is 322 ml. Indien de proefpersoon de studie vervolgt zal er tijdens het tweede jaar nog 70 ml bloed extra worden afgenomen.

De proefpersoon zal tijdens elk bezoek lichamelijk onderzoek krijgen.

De proefpersoon zal ten minste 3 keer tijdens de studie een endoscopie inclusief bipten ondergaan. Endoscopieën brengen risico's en ongemakken met zich mee, maar het aantal endoscopieën is gelijk aan het aantal endoscopieën de standaard praktijk.

Tijdens één visite wordt er een ECG gemaakt.

Vrouwen van vruchtbare leeftijd zullen een urinemonster moeten afgeven om een zwangerschapstest te doen tijdens de screeningvisite en elke keer voor de toediening van onderzoeksmiddel (13 of 26 keer).

De proefpersoon wordt gevraagd tijdens elk ziekenhuisbezoek vragenlijsten in te vullen.

De proefpersoon zal dagelijkse, wekelijkse en maandelijkse vragenlijsten in een elektronisch dagboek invullen. Dit zal ongeveer 5 minuten per dag kosten.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Patiënten van 12 tot en met 65 jaar ten tijden van tekenen van het patienten informatie consent of assent (indien van toepassing) formulier.
- 2) Gedocumenteerde in het verleden gediagnosticeerde EoE door endoscopie (gedocumenteerde diagnose gedefinieerd als een oesophageale waarde van ≥ 15 eos/hpf op ten minste 1 esophagale meting) en bevestigde diagnose door een centraal gelezen slokdarmbiopsie voor de doeleinden van dit onderzoek (bevestigde diagnose gedefinieerd als een oesophageale waarde van ≥ 15 eos / hpf bij 2 of meer slokdarm metingen). Twee tot 4 bipten moeten worden verkregen van zowel de proximale als de distale slokdarm. Bipten kunnen uit de mid-slokdarm worden genomen voor aanvullende evaluatie.
- 3) Moet symptomatisch zijn tijdens Visite 1 (screening) en Visite 2 (randomisatie):
 - (a) Een door de patiënt gemelde gemiddelde van minimaal 2 dagen per week een aanval van dysfagie gedurende de 4 weken voorafgaand aan screening periode EN
 - (b) Minimaal 2 dagen met een aanval van dysfagie (dagelijkse DSQ ≥ 2) per week tussen Visite 1 en Visite 2.
- 4) Moet zich houden aan dagelijkse dagboekbeoordelingen:
 - (a) Moet 70% van de dagelijkse dagboeken invullen tussen Visite 1 en Visite 2 EN
 - (b) Moet tenminste 8 van de 14 dagelijkse dagboeken hebben voltooid in de 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
- 5) Mag op achtergrondmedicatie voor EoE en aanverwante behandelingen tijdens het onderzoek, zolang de achtergrondmedicatie stabiel is gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening periode (8 weken bij PPI gebruik) en er is afgesproken het type achtergrondmedicatie of dosering voor de eerste 52 weken van de studie niet aan te passen tenzij medisch noodzakelijk. Als medicatie voor EoE (inclusief orale steroïden, systemische steroïden en PPI) wordt stopgezet

voorafgaand aan screening, moet er een uitwasperiode zijn van ten minste 8 weken.

6) Negatieve serum zwangerschapstest voor vruchtbare vrouwelijke patiënten tijdens Visite 1.

7) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om een zeer effectieve vorm van anticonceptie (bevestigd door de onderzoeker) te gebruiken vanaf randomisatie gedurende de onderzoeksduur en binnen 12 weken na de laatste dosis investigational product.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Andere GI-aandoeningen zoals actieve *Helicobacter pylori*-infectie, geschiedenis van achalasie, slokdarmvarices, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, inflammatoire darmaandoeningen of coeliakie.

2) Slokdarmvernauwing die de gemakkelijke passage van een standaard endoscoop voorkomt of een kritische slokdarmvernauwing die verwijding tijdens de run-in periode vereist.

3) Gebruik van een sonde of het niet eten van vast voedsel dagelijks tijdens de inlooperperiode.

4) Hypereosinofiel syndroom, gedefinieerd door betrokkenheid van meerdere organen en persistente bloed eosinofielen waarden > 1500 eos / μL .

5) EGPA vasculitis.

6) Eosinofiele gastritis, gastro-enteritis, enteritis of colitis gedocumenteerd door biopsie.

7) Huidige maligniteit of geschiedenis van maligniteit met enkele specifieke uitzonderingen.

8) Geschiedenis van anafylaxie bij alle biologische therapieën of vaccins.

9) Huidige actieve leverziekte:

* Chronische stabiele hepatitis B en C (inclusief positief testen op oppervlakte-antigeen van hepatitis B [HBsAg] of hepatitis C-antilichaam), of andere stabiele chronische leverziekte zijn aanvaardbaar als de patiënt anders voldoet aan de geschiktheidscriteria.

* Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) -waarde ≥ 3 keer de bovengrens van normaal (ULN), bevestigd door herhaald testen tijdens de inlooperperiode.

10) Helminth parasitaire infectie gediagnosticeerd binnen 24 weken voorafgaand aan de inlooperperiode die niet is behandeld met of niet heeft gereageerd op de standaardbehandeling.

11) Geschiedenis van bekende immunodeficiëntiestoornis inclusief een positieve humaan immunodeficiëntievirus (HIV) -test.

12) gebruik van immunosuppressieve medicatie 8 weken voorafgaand aan de screening periode

13) Initiatie of wijziging van een voedsel-eliminatie dieet of herintroductie van een eerder geëlimineerde voedselgroep in de 6 weken voorafgaand aan de

start van de run-in periode.

14) Momenteel zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of lacteren.

15) Slokdarmverwijding uitgevoerd binnen 8 weken voorafgaand aan screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2020
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fasenra
Generieke naam:	Benralizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2022
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2019-002871-32-NL

NCTvolgt

NL71639.056.19