

Klinische onderzoeksresultaten – Samenvatting

Een onderzoek ter vergelijking van verschillende doses MSTT1041A met een ‘placebo’ - bij patiënten met ernstige astma

Aan het einde van de samenvatting vindt u de volledige titel van het onderzoek.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek dat in dit document ‘onderzoek’ wordt genoemd. Deze samenvatting is geschreven voor:

- leden van het publiek
- **deelnemers** – dit zijn astmapatiënten die deelnamen aan het onderzoek

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die bekend is op het moment van het schrijven ervan.

Het onderzoek begon in september 2016 en eindigde in juli 2019. Deze samenvatting werd geschreven na het einde van het onderzoek.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Veel mensen doen vrijwillig mee aan verschillende onderzoeken om ons alles te helpen ontdekken wat we moeten weten. De resultaten van dit onderzoek kunnen verschillen van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

- Dit betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van één samenvatting.
- Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.

De inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over dit onderzoek
2. Wie nam deel aan dit onderzoek?
3. Wat is er gebeurd tijdens het onderzoek?
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek bijgedragen aan de wetenschap?
7. Zijn er plannen voor verdere onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Hartelijk dank aan de mensen die deelnamen aan dit onderzoek

De patiënten die deelnamen hebben onderzoekers geholpen bij het beantwoorden van belangrijke vragen over astma en verschillende doses van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijke informatie over dit onderzoek

- In dit onderzoek kregen de deelnemers verschillende dosissen van een behandeling.
- De behandeling was een geneesmiddel (MSTT1041A) of geen geneesmiddel (placebo).
- Dit onderzoek werd uitgevoerd om te weten te komen of MSTT1041A doeltreffend zou kunnen zijn voor patiënten met ernstige astma.
- Onderzoekers wilden zien wat de resultaten zouden zijn als er behandelingen werden gegeven met MSTT1041A in vergelijking met behandelingen met de placebo.
- Er waren 502 patiënten in 15 landen die deelnamen aan dit onderzoek.
- Uit het onderzoek bleek dat MSTT1041A doeltreffend was bij astmapatiënten aan de hoogste dosis die werd getest in dit onderzoek in vergelijking met de placebo.
- De bijwerkingen waren vergelijkbaar in groepen die het onderzoeksgeneesmiddel of de placebo kregen.
- Dit rapport werd geschreven na het einde van het onderzoek.

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Astma is een aandoening van de luchtwegen die leiden naar de longen. Patiënten met astma kunnen hoesten en een piepende ademhaling en ademhalingsproblemen hebben.

Er zijn ongeveer 300 miljoen mensen in de hele wereld die astma hebben. Er zijn verschillende soorten geneesmiddelen die worden gebruikt om astma onder controle te houden.

Patiënten kunnen astma-aanvallen krijgen die bijzonder ernstig zijn en hun reguliere behandeling kan niet doeltreffend lijken wanneer dit voorvalt. Deze worden 'astmaexacerbaties' genoemd en patiënten die een gevorderde vorm van de ziekte hebben ervaren deze.

Astmaexacerbaties kunnen worden getriggerd door lichamelijke activiteit, bepaalde geneesmiddelen en iets inademen dat de luchtwegen irriteert. Ziek worden door een virus dat een infectie van de bovenste luchtwegen veroorzaakt kan ook een trigger zijn.

De triggers voor astmaexacerbaties zorgen ervoor dat het lichaam een molecule met de naam 'IL-33' afgeeft. IL-33 bindt aan structuren op de cellen van de luchtwegen die **ST2 receptoren** worden genoemd.

Wanneer IL-33-moleculen zijn gebonden aan ST2-receptoren, kan dit leiden tot symptomen van astmaexacerbatie.

In deze studie wilden onderzoekers een geneesmiddel met de naam **MSTT1041A** testen. Dit geneesmiddel is ook bekend als '**ST2 mab**'.

Ze wilden weten te komen of er een dosis van MSTT1041A was die veilig en doeltreffend was voor het beheersen van astmaexacerbaties bij patiënten.

Wat was het onderzoeksgeneesmiddel?

MSTT1041A, ook bekend als **ST2 mab**, is een geneesmiddel dat wordt gegeven aan mensen in andere onderzoeken en veilig is bevonden voor mensen. Hier is hoe het geneesmiddel werkt:

- **IL-33** is een molecule die wordt afgegeven door het lichaam als reactie op de triggers die astmaexacerbaties veroorzaken.
- IL-33 bindt aan **ST2 receptoren** aanwezig op cellen van de luchtwegen. Dit kan leiden tot symptomen die worden waargenomen bij astmaexacerbaties.
- MSTT1041A is een geneesmiddel dat zich ook bindt aan ST2 receptoren op cellen van de luchtwegen.
- Wanneer MSTT1041A aanwezig is, kan deze het binden van IL-33 aan ST2 receptoren belemmeren. Dit geneesmiddel kan in staat zijn om astmaexacerbaties bij patiënten te controleren.

MSTT1041A werd vergeleken met een '**placebo**'.

- In dit onderzoek kregen sommige patiënten MSTT1041A terwijl andere een placebo kregen.
- De placebo zag er hetzelfde uit als MSTT1041A maar bevatte geen echt geneesmiddel.

Wat wilden onderzoekers te weten komen?

De onderzoekers hebben dit onderzoek gevoerd om het onderzoeksgeneesmiddel te vergelijken met de placebo.

De belangrijkste vraag die onderzoekers wilden beantwoorden was:

1. Welke dosis MSTT1041A was doeltreffend voor het verminderen van het aantal astmaexacerbaties?

Andere vragen die onderzoekers wilden beantwoorden waren:

2. Welke dosis MSTT1041A was doeltreffend voor het verbeteren van andere symptomen van astmapatiënten?
3. Hoelang duurt het voordat MSTT1041A wordt verdeeld in het lichaam?
4. Hoe veilig is MSTT1041A voor astmapatiënten?
5. Heeft MSTT1041A ervoor gezorgd dat het immuunsysteem antilichamen aanmaakt tegen dit geneesmiddel?

Wat voor soort onderzoek was dit?

Er zijn verschillende manieren om dit onderzoek te beschrijven.

- **Fase 2b onderzoek**
Fase 2 onderzoeken worden uitgevoerd om te weten te komen of een onderzoeksgeneesmiddel doeltreffend is voor patiënten. Dit was een 'fase 2b'-onderzoek. Dit betekent dat deze studie verschillende doses van het onderzoeksgeneesmiddel heeft getest waarvan onderzoekers dachten dat deze nuttig zouden kunnen zijn.
- **Placebogecontroleerd onderzoek**
Sommige mensen kregen MSTT1041A terwijl anderen een placebo kregen. Zo kregen alle patiënten een behandeling, en kon het daadwerkelijke effect van het geneesmiddel worden vergeleken met de placebo.
- **Gerandomiseerd onderzoek**
Een computer besliste willekeurig welke patiënt wordt toegewezen aan de geneesmiddelgroepen en welke patiënt wordt toegewezen aan de placebogroep. Onderzoekers en patiënten hadden hierover geen controle.
- **Dubbelblind onderzoek**
De onderzoekers en patiënten wisten niet welke patiënt de onderzoeksmedicatie kreeg en welke patiënt de placebo. Dat maakte dit een dubbelblind onderzoek.

Wanneer en waar vond het onderzoek plaats?

Het onderzoek begon in september 2016 en eindigde in juli 2019. Het onderzoek vond plaats in:

- Argentinië
- België
- Bulgarije
- Canada
- Tsjechië
- Duitsland
- Nieuw-Zeeland
- Peru
- Polen
- Roemenië
- Rusland
- Zuid-Afrika
- Zuid-Korea
- Oekraïne
- Verenigde Staten

Deze samenvatting werd geschreven na het einde van het onderzoek.

2. Wie nam deel aan dit onderzoek?

Er waren 502 astmapatiënten die behandeling kregen. Patiënten kwamen uit Centraal- en Oost-Europa (56%), Latijns-Amerika (12%), Noord-America (24%) en uit West-Europa en de rest van de wereld (8%).

De meerderheid van de patiënten waren vrouwen (66%). De meeste patiënten waren blank (84%). De meest voorkomende (mediane) leeftijd van de patiënten was 53 jaar. De jongste patiënt was 18 jaar. De oudste patiënt was 75 jaar.

Er zijn 4 behandelingsgroepen:

Placebo Totaal = 127 patiënten 84% blank 65% vrouwen en 35% mannen Gemiddelde leeftijd = 51 jaar	MSTT1041A – 70 mg Totaal = 127 patiënten 83% blank 64% vrouwen en 36% mannen Gemiddelde leeftijd = 52 jaar
MSTT1041A – 210 mg Totaal = 127 patiënten 86% blank 71% vrouwen en 29% mannen Gemiddelde leeftijd = 53 jaar	MSTT1041A – 490 mg Totaal = 127 patiënten 84% blank 65% vrouwen en 35% mannen Gemiddelde leeftijd = 51 jaar

Wat was er nodig voor patiënten om te kunnen deelnemen aan dit onderzoek

1. Schriftelijke toestemming geven om vrijwillig deel te nemen aan dit onderzoek.
2. Tussen 18 en 75 jaar oud zijn.
3. Een body mass index van 18 tot 38 kg/m² hebben en ten minste 40 kg wegen.
4. Instemmen met het gebruik van methoden voor geboortepanning ter voorkoming van zwangerschappen tijdens deelname aan dit onderzoek.
5. Astma hebben die is gedocumenteerd door een arts.
6. Bewijs hebben van ongecontroleerde astma.
7. Geneesmiddelen voor astma gebruiken (behandeling met hoge dosis geïnhalerde corticosteroiden en een ander geneesmiddel).
8. Een ademhalingstest doen die de kracht van de ademhaling van een patiënt meet en voldoen aan de vereisten om deel te nemen aan het onderzoek.

Welke voorwaarden sloten patiënten uit van deelname aan dit onderzoek

1. Moeders die borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden.
2. Symptomen hebben die lijken op die van astma, maar die niet werden veroorzaakt door de traditionele vorm van de ziekte.
3. Recente rookgeschiedenis.
4. Voorgeschiedenis of bewijs van drugsmisbruik dat het onderzoek zou kunnen verstoren.
5. Astmaexacerbatie in de 4 weken vóór de screening
6. Ziekenhuisprocedure als gevolg van astma in de 12 maanden voorafgaand aan screening (intubatie voor ademhalingsfalen).
7. Aanwezigheid van een andere chronische ziekte die het onderzoek zou kunnen belemmeren.
8. Bekende allergieën voor producten die worden gebruikt in het onderzoek.

3. Wat is er gebeurd tijdens het onderzoek?

De 'behandeling' was ofwel het onderzoeksgeneesmiddel of de placebo. Patiënten wisten niet wat ze kregen.

- Aan het begin van het onderzoek (week 0) kreeg iedereen een behandeling die een placebo was.
- In week 2 moesten patiënten voldoen aan aanvullende vereisten om verder te gaan in het onderzoek.
- In week 2 werd elke patiënt (die aan de vereisten voldeed, waardoor de patiënt verder kon deelnemen aan de studie) willekeurig door een computer toegewezen aan een behandelingsgroep (geneesmiddel of placebo).

De behandelingsgroepen waren:

1. placebo – geen geneesmiddel
2. MSTT1041A – 70 mg
3. MSTT1041A – 210 mg
4. MSTT1041A – 490 mg

Hoe en wanneer werden behandelingen toegediend?

Elke behandeling bestond uit 4 injecties in de maagstreek (subcutane abdominale injecties). De behandelingen werden eens in de 4 weken, van week 2 tot week 50, gegeven.

Wat is er gebeurd na het begin van de behandeling?

Het onderzoek duurde van week 0 tot week 54. Patiënten kwamen naar het ziekenhuis om hun behandeling te krijgen. Tijdens het bezoek gaven patiënten bloedstalen en ondergingen ze andere testen voor het onderzoek. Patiënten beantwoordden vragen zodat onderzoekers meer zouden kunnen weten over andere effecten van de behandelingen. Patiënten bezochten het ziekenhuis voor opvolging tot week 70.

4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Vijfhonderd en twee astmapatiënten kregen ten minste één behandeling; 468 patiënten voltooiden het onderzoek van 54 weken.

Vraag 1: 1. Welke dosis MSTT1041A was doeltreffend voor het verminderen van het aantal astmaexacerbaties?

Onderzoekers vergeleken de resultaten voor de MSTT1041A-groepen met de placebogroep. Patiënten in de groep met de hoogste dosis MSTT1041A (490 mg) zagen een vermindering van 43% van het aantal astmaexacerbaties in vergelijking met placebo.

Hoewel er ook in de andere MSTT1041A-dosisgroepen verminderingen werden waargenomen (22% en 37%), waren deze niet zo significant.

Vraag 2: Welke dosis MSTT1041A was doeltreffend voor het verbeteren van andere symptomen van astmapatiënten?

Patiënten beantwoordden enkele vragen over hun astmasymptomen en over hoe de ziekte van invloed was op hun leven. Ze meldden een iets beter resultaat in de hoogste dosisgroep (490 mg) ten opzichte van de placebogroep.

De groep met de hoogste dosis ondervond ook een iets langere tijd vóór de eerste episode astmaexacerbatie (tijd vóór het begin) in vergelijking met de placebogroep.

Vraag 3: Hoelang duurt het voordat MSTT1041A wordt verdeeld in het lichaam?

Het duurde 7 dagen na de MSTT1041A-injecties voordat het niveau in het bloed de hoogste concentratie bereikte. Pas na 12 weken behandeling (eens elke 4 weken) voordat de geneesmiddelniveaus in het bloed een concentratie bereikte die niet veel veranderde (steady state).

Vraag 4: Hoe veilig is MSTT1041A voor astmapatiënten?

Onderzoekers vergeleken bijwerkingen van patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel kregen met zij die placebo kregen.

Het aantal bijwerkingen en hoe ernstig ze waren – waren over het algemeen dezelfde voor patiënten die MSTT1041A kregen en zij die placebo kregen. Daarom werd MSTT1041A veilig bevonden bij alle in dit onderzoek onderzochte doses.

Vraag 5: Heeft MSTT1041A ervoor gezorgd dat het immuunsysteem antilichamen aanmaakt tegen het geneesmiddel?

Antilichamen zijn moleculen die door het lichaam worden aangemaakt als reactie op iets vreemds. Antilichamen kunnen soms worden gemaakt tegen bepaalde soorten geneesmiddelen. Deze antilichamen zijn bekend als ‘anti-geneesmiddel antilichamen’ of ‘ADA’.

In het hele onderzoek bleek 2% van de patiënten ADA specifiek voor MSTT1041A te hebben vóór het begin van de behandeling.

Na de behandeling testten 7% van de patiënten positief voor ADA specifiek voor MSTT1041A.

ADA hebben tegen een bepaald geneesmiddel kan leiden tot minder geneesmiddel in uw lichaam omdat ADA het geneesmiddel kan verwijderen. In dit onderzoek bestudeerden onderzoekers niet het effect van ADA op het onderzoeksgeneesmiddel.

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische problemen (zoals hoofdpijn) die tijdens het onderzoek voorvallen en gerelateerd zijn aan de behandeling die tijdens het onderzoek wordt gegeven.

- Niet alle patiënten in een onderzoek hebben alle of enige van de bijwerkingen die werden waargenomen in het onderzoek.
- Vaak voorkomende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen staan vermeld in de volgende rubrieken.

De meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens de behandelingsperiode is er geen trend waargenomen in de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en het aantal bijwerkingen.

Het percentage patiënten in elke groep die een bijwerking meldden waren:

- 3% (4 van de 127 patiënten) voor de placebogroep
- 12% (15 van de 127 patiënten) voor de MSTT1041A – 70 mg groep
- 6% (7 van de 126 patiënten) voor de MSTT1041A – 210 mg groep
- 8% (10 van de 122 patiënten) voor de MSTT1041A – 490 mg groep

De meest voorkomende bijwerking die is gemeld was op de injectieplaats, waarvan patiënten zeiden dat er pijn, roodheid of iets gelijkaardigs was. Reacties op de injectieplaats werden vaker gemeld door patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel kregen dan door zij die placebo kregen.

Van de 127 patiënten die placebo kregen, meldden 4 patiënten een totaal van 9 bijwerkingen. Er waren 6 verschillende bijwerkingen, en 3 van dezelfde bijwerking – omdat één patiënt (1%) dezelfde bijwerking (reactie op de injectieplaats) op 3 verschillende dagen meldde.

Van de 375 patiënten die het geneesmiddel kregen, meldden 32 patiënten (6%) in totaal 178 bijwerkingen. Er waren 18 bijwerkingen die allemaal anders waren. Er waren 160 bijwerkingen die allemaal dezelfde waren – reacties op de injectieplaats gemeld door 23 patiënten (5%).

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als ‘ernstig’ beschouwd als deze levensbedreigend is, er ziekenhuiszorg voor nodig is, of als het blijvende problemen veroorzaakt.

Er is één ernstige bijwerking gemeld voor een patiënt in de 70 mg groep. De patiënt ontwikkelde paarsachtige, op veters lijkende aders in de huid. De aandoening die ‘livedo reticularis’ wordt genoemd, werd mogelijk veroorzaakt door problemen met de bloedvaten of een abnormale bloedsomloop nabij het huidoppervlak. Van dit voorval werd gedacht verband te houden met het onderzoeksgeneesmiddel.

Astma werd vaak gemeld in dit onderzoek door patiënten die ernstige en significante vormen van de ziekte ondervonden. Astma was echter geen bijwerking die is veroorzaakt door een dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Er waren twee sterfgevallen in dit onderzoek. Er stierf één patiënt in de 210 mg groep na een episode van astmaexacerbatie. De andere patiënt in de 490 mg groep overleed op onverklaarbare wijze. Van de twee sterfgevallen in dit onderzoek werd niet gedacht dat ze zijn veroorzaakt door het onderzoeksgeneesmiddel.

6. Hoe heeft dit onderzoek bijgedragen aan de wetenschap?

Dit onderzoek onderzocht bij astmapatiënten drie verschillende doses van het onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoekers ontdekten dat alleen de hoogste dosis van het geneesmiddel een significant effect had op het verminderen van het aantal astmaexacerbaties bij patiënten die ernstige astma ondervinden.

Dit onderzoek heeft onderzoekers geholpen bij het leren dat het onderzoeksgeneesmiddel bijna zo veilig was als de placebo aan de geteste doses.

Onderzoekers hebben ook geleerd welke concentratie geneesmiddel er in het lichaam was na het nemen van een bepaalde dosis.

Bovendien hebben ze geleerd dat het immuunsysteem van sommige patiënten ADA aanmaakten tegen dit geneesmiddel.

7. Zijn er plannen voor verdere onderzoeken?

Er zijn op dit moment geen andere onderzoeken bij astmapatiënten gepland voor dit geneesmiddel. Er zijn echter andere onderzoeken die dit geneesmiddel testen bij andere ziekten.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op de websites hieronder:

- Het register van klinische onderzoeken van de Wereldgezondheidsorganisatie: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918019>
- VS register van klinische onderzoeken: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918019>
- EU register van klinische onderzoeken: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001549-13

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over dit onderzoek?

Als u verdere vragen hebt na het lezen van deze samenvatting:

- bezoek het ForPatients-platform en vul het contactformulier <https://forpatients.roche.com/en/About.html> in; of neem contact op met een vertegenwoordiger bij uw plaatselijk kantoor van Roche.

Als u deelnam aan dit onderzoek en vragen hebt over de resultaten:

- praat met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel in het onderzoeksziekenhuis of de onderzoekskliniek.

Wie regelde en betaalde er voor dit onderzoek?

Dit onderzoek werd georganiseerd en betaald door Genentech, Inc, South San Francisco, CA, VS. Genentech is onderdeel van F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Bazel, Zwitserland.

Volledige titel van het onderzoek en andere identificerende informatie

De volledige titel van dit onderzoek is: 'Een fase 2b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch, dosisbereikonderzoek ter beoordeling van de doeltreffendheid en veiligheid van MSTT1041A bij patiënten met ongecontroleerde ernstige astma'.

- Het protocolnummer voor dit onderzoek is GB39242.
- Dit onderzoek is bekend met de korte naam 'ZENYATTA'.
- Het identificatienummer van ClinicalTrials.gov voor dit onderzoek is NCT02918019.
- De EudraCT-nummer voor dit onderzoek is 2016-001549-13.