

Eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística

Estado

Reclutando

Tipo de Participantes

Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad

Mayores de 64 , Adultos

Género

Ambos

Fases

Fase III

Participantes esperados

420

Resultados

Sin resultados

Bajo nivel intervención

No

Enfermedad rara

No

Cobertura geográfica

Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo

tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, farmacogenética, farmacogenómica

Tipo de promotor

Comercial

Información

Identificador

2020-004068-24

Enfermedad investigada

Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística (BNFQ)

Título Científico

Ensayo fase III de 52 semanas con una extensión abierta, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística (MAHALE)

Justificación

Cada vez hay más datos que indican la existencia de una subpoblación de pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística e inflamación eosinofílica (BNFQ IE) que podrían beneficiarse del tratamiento con benralizumab y reducir las exacerbaciones de las bronquiectasias. Benralizumab es un anticuerpo monoclonal

afucosilado humanizado que se une específicamente a un inductor subyacente esencial de la inflamación, subunidad del receptor de la interleucina 5 humana en la célula diana y elimina directamente los eosinófilos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El objetivo de este ensayo fase 3 es evaluar si benralizumab reducirá las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo sobre la terapia estándar. Los pacientes que puedan resultar elegibles se incorporarán a un período de selección de entre 2 y 6 semanas aproximadamente. Después del período de selección, se aleatorizará a unos 420 pacientes elegibles en una proporción 1:1 para recibir benralizumab 30 mg administrado mediante inyección subcutánea cada 4 semanas o un placebo equivalente. El período de tratamiento doble ciego tendrá una duración de 52 semanas. Todos los pacientes que completen el período de tratamiento doble ciego de 52 semanas podrán incorporarse a una extensión abierta, durante la cual todos los pacientes recibirán benralizumab 30 mg C4S.

Objetivo Principal

Evaluar el efecto de benralizumab sobre las exacerbaciones de las bronquiectasias - Tasa anualizada de exacerbaciones en la semana 52

Variables de Evaluación Primaria

Tasa anualizada de exacerbación de bronquiectasias en la semana 52

Momentos temporales de evaluación primaria

durante el período de tratamiento de 52 semanas

Objetivo Secundario

Evaluar el efecto de benralizumab sobre:

- el tiempo hasta la aparición de exacerbaciones de las bronquiectasias.
 - síntomas respiratorios.
 - función respiratoria.
 - calidad de vida relacionada con la tos.
 - exacerbaciones graves de las bronquiectasias.
 - frecuencia de hospitalizaciones por exacerbaciones de las bronquiectasias.
 - frecuencia de uso de antibióticos por exacerbaciones de las bronquiectasias.
 - calidad de vida relacionada con la salud en las bronquiectasias.
 - estado de salud respiratoria/calidad de vida relacionada con la salud.
 - utilización de recursos sanitarios relacionados con las BNFQ.
- Evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética e inmunogenicidad de benralizumab.

Variables de Evaluación Secundaria

Criterios de valoración secundarios: - Tiempo hasta la primera exacerbación de las bronquiectasias. - Variación con respecto al valor basal en la escala de calidad de vida, bronquiectasias y síntomas respiratorios (CDV-B-SSR). - Variación con respecto al valor basal del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) pre-dosis. Otras variables:

- Variación con respecto al valor basal en el cuestionario de tos Leicester (LCQ) - Tasa anualizada de exacerbaciones graves de las bronquiectasias y tasa anualizada de hospitalizaciones por exacerbaciones de las bronquiectasias.
- Frecuencia de uso de antibióticos para las exacerbaciones de las bronquiectasias.
- Variación con respecto al valor basal en la escala de calidad de vida y bronquiectasias (CDV-B) (excluido el criterio de valoración secundario fundamental de la puntuación CDV-B-SSR).
- Variación con respecto al valor basal en el Cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ).
- Frecuencia y tasa anual de contactos sanitarios relacionados con las BNFQ (hospitalización, estancia en la UCI, visitas a servicios de urgencias, asistencia urgente, visitas a especialistas o médicos de atención primaria, asistencia domiciliaria), pruebas/procedimientos. Duración total de la estancia hospitalaria.
- La seguridad y la tolerabilidad se evaluarán atendiendo a los AA, constantes vitales, evaluaciones analíticas, exploraciones físicas y ECG.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Varía según el criterio de valoración / objetivo

Criterios de Inclusión

- Hombre o mujer, edad mínima de 18 años, inclusive, en el momento de firmar el documento de consentimiento informado. - BNFQ diagnosticada por un médico y confirmada mediante TC (medida en la selección; si no es posible obtener una nueva TC, se aceptará una realizada en los 12 meses previos a la visita de selección). - Antecedentes documentados de 2 o más exacerbaciones de bronquiectasias en el año previo a la visita de selección. - En caso de recibir antibióticos sistémicos o inhalados profilácticos para prevenir exacerbaciones de las bronquiectasias, la dosis/pauta deberá haber sido estable durante al menos 3 meses antes de la visita de selección y mantenerse estable durante todo el período doble ciego del ensayo. Si se ha suspendido recientemente el uso de macrólidos profilácticos, los pacientes deberán haber estado sin tratamiento durante al menos 3 meses antes de la aleatorización. En todos los demás casos de uso profiláctico de antibióticos, se deberá dejar un período de reposo farmacológico ≥ 4 semanas después de la última dosis del antibiótico y antes de la aleatorización. - Deberán estar recibiendo terapia de limpieza de las vías respiratorias, fisioterapia o terapia de drenaje de las secreciones mucosas. La dosis y la pauta de estos tratamientos y de cualquier medicamento utilizado para facilitar la expectoración deben haber sido estables durante al menos 3 meses antes de la visita de selección y mantenerse estables durante todo el período doble ciego del ensayo. - En caso de recibir tratamiento con corticosteroides inhalados o broncodilatadores la dosis y la pauta deben haber sido estables, sin alterar la dosis ni la formulación, durante al menos 3 meses antes de la visita de selección y mantenerse estables durante todo el período doble ciego del ensayo. - Las mujeres en edad fértil (MEF) deben tener en una prueba negativa de embarazo en suero y orina realizada antes de la aleatorización y comprometerse a utilizar un método anticonceptivo de gran eficacia desde la inclusión, durante todo el ensayo y durante 12 semanas después de la última dosis del PEI.

Criterios de Exclusión

- Enfermedad pulmonar distinta de las bronquiectasias. Los pacientes con antecedentes de enfermedad por MNT podrán participar siempre que hayan completado el tratamiento antes de la visita de selección, si han transcurrido al menos 3 meses desde el último día de tratamiento antibiótico para las MNT en la visita de selección y si han tenido un cultivo de esputo negativo antes de la visita de selección. - Otra enfermedad pulmonar o sistémica diagnosticada o presunta asociada a recuentos elevados de eosinófilos en sangre periférica. - Infección respiratoria o exacerbación de las bronquiectasias durante el período de selección. - Cualquier otra situación clínica que, en opinión del investigador, no sea estable y pueda: a. Afectar a la seguridad del paciente durante el ensayo. b. Influir en los resultados del ensayo o su interpretación. c. Impedir que el paciente pueda completar todo el ensayo. -

Hallazgos radiológicos indicativos de una enfermedad respiratoria distinta de las bronquiectasias, indicativos de infección aguda o de nódulos pulmonares solitarios sin seguimiento adecuado y sin demostración de estabilidad conforme a la práctica habitual. Los nódulos pulmonares > 6 mm deben ser objeto de seguimiento durante al menos dos años, sin cambios en la TC. - Hepatopatía activa actual - Neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna, excepto en: a. Pacientes que hayan tenido carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular localizado de piel o carcinoma in situ de cuello uterino siempre que el paciente se encuentre en remisión y haya completado el tratamiento curativo al menos 12 meses antes de la visita 1. b. Son elegibles los pacientes que hayan tenido otras neoplasias malignas, siempre que se encuentren en remisión y hayan completado el tratamiento curativo al menos 5 años antes de la visita 1. - Antecedentes de trastorno de inmunodeficiencia conocido, incluida una prueba positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 o VIH-2. - Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía durante el último año. - Pacientes que reciban oxigenoterapia a largo plazo. - Pacientes que participen o tengan previsto participar en un programa intensivo (activo) de rehabilitación pulmonar. Pacientes que se encuentren en la fase de mantenimiento de un programa de rehabilitación son elegibles. - Uso de ventilación no invasiva con presión positiva para enfermedades distintas de la apnea obstructiva del sueño. - Uso de medicación inmunosupresora en los 3 meses previos a la visita de selección o necesidad prevista de uso crónico (≥ 4 semanas) durante el ensayo. - Recepción de productos biológicos comercializados o en investigación (anticuerpos monoclonales o policlonales) en el año previo a la visita de selección. - Recepción de cualquier producto no biológico en investigación en los 30 días, o el periodo equivalente a 5 semividas, previos a la aleatorización. - Recepción de inmunoglobulinas y hemoderivados en los 30 días previos a la fecha de la visita de selección. - Recepción de vacunas de microorganismos vivos atenuados en los 30 días previos a la fecha de aleatorización. - Inscripción simultánea en otro ensayo clínico con intervención farmacológica. - Antecedentes de anafilaxia a cualquier tratamiento biológico o vacuna. - Antecedentes conocidos de alergia o reacción a cualquiera de los componentes de la formulación del PEI. - Participación en la planificación o la realización del ensayo (se aplica al personal tanto de AstraZeneca como del centro de ensayo). - El investigador considera que el paciente no debe participar en el ensayo porque es poco probable que cumpla los procedimientos, restricciones y requisitos del ensayo. - Aleatorización previa en el presente ensayo. - Embarazo actual (confirmado con una prueba de embarazo positiva) o lactancia.

Calendario

(Última actualización: 24/02/2022)

Autorización 16/03/2021	Inicio de Ensayo 28/10/2021	Inclusión Primer Paciente 09/11/2021	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado

Promotor

AstraZeneca AB Suecia

N/A SE-15185 Södertälje

Contact Person

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. - Unidad de Investigación Clínica

0034 900200444

informacionEECC-Spain@astrazeneca.com

Monetary support: AstraZeneca AB|

Ceim

CEIm Parc de Salut Mar

Doctor Aiguader, 88 Edificio PRBB 08003 Barcelona

ceic-psmar@imim.es

933160679

Centros

Activo (30/11/2021)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neumología

Activo (28/10/2021)

HOSPITAL DEL MAR.

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neumología

Activo (18/02/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neumología

Activo (17/11/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Neumología

Activo (22/12/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION JIMENEZ DIAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Neumología

Medicamentos

benralizumab

Solución inyectable en jeringa precargada

Principios Activos: benralizumab|

Experimental

Sin resultados

Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis

State	Type of participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults
Gender	Phases	Expected Participants
Both	Phase III	420
Results	Low level of intervention	Rare disease
No results	No	No
Geographic coverage	Areas of the study	Sponsor type
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, pharmacogenomics	Commercial

Information

Identifier

2020-004068-24

Investigated Disease

Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFB)

Scientific Title

A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 52-Week, Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (MAHALE)

Rationale

Emerging evidence suggests that there is a subpopulation of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis with eosinophilic inflammation (NCFB EI) who may benefit from treatment with benralizumab and reduce bronchiectasis exacerbations. Benralizumab is a humanised, afucosylated, monoclonal antibody that binds specifically to a key underlying driver of inflammation, the human interleukin-5 receptor alpha subunit on the target cell and directly

depletes eosinophils through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. The aim of this phase 3 study is to test whether benralizumab will reduce exacerbation rates compared with placebo on top of standard-of-care therapy. Potentially eligible patients will enter a screening period of approximately 2 to 6 weeks. After the screening period, approximately 420 eligible patients will be randomised in a 1:1 ratio to receive either benralizumab 30 mg administered by SC injection Q4W or matching placebo. The DB treatment period will last 52 weeks. All patients who complete the 52-week DB treatment period on IP may be eligible to continue into an OLE period, during which all patients will receive benralizumab 30 mg Q4W.

Main Objective

To evaluate the effect of benralizumab on bronchiectasis exacerbations - annualised exacerbation rate at Week 52

Primary Endpoints

Annualised bronchiectasis exacerbation rate at Week 52

Temporary moments of secondary assessment

over the 52-week treatment period

Secondary Objective

To evaluate the effect of benralizumab on:

- time to onset of bronchiectasis exacerbations
- respiratory symptoms
- pulmonary function
- cough-related quality of life
- severe bronchiectasis exacerbations
- rate of hospitalizations due to bronchiectasis exacerbations - the frequency of antibiotic use for bronchiectasis exacerbations
- bronchiectasis health-related quality of life
- respiratory health status/health-related quality of life
- NCFB related healthcare resource utilisation

To evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and immunogenicity of benralizumab

Secondary Endpoints

Key secondary endpoints: - Time to first bronchiectasis exacerbation
- Change from baseline in Quality of Life-Bronchiectasis-Respiratory Symptoms (QoL-B-RSS) - Change from baseline in pre-dose forced expiratory volume in 1 second (FEV1)
Other endpoints: - Change from baseline in Leicester Cough Questionnaire (LCQ) - Annualised rate of severe bronchiectasis exacerbations and annualised rate of hospitalisations due to bronchiectasis exacerbations
- Frequency of antibiotic use for bronchiectasis exacerbations
- Change from baseline in Quality of Life-Bronchiectasis (QoL-B) scales (excluding QoL-B-RSS key secondary endpoint)

- Change from baseline in St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Frequency and annual rate of NCFB related healthcare encounters (hospitalisation, ICU stay, emergency room visits, urgent care, specialist/GP visits, home healthcare), tests/procedures
- Total hospital length of stay
- Safety and tolerability will be evaluated in terms of AEs, vital signs, clinical laboratory assessments, physical examinations, and ECGs

Temporary moments of secondary assessment

Varies depending on the endpoint/objective

Inclusion criteria

- Male or female, at least 18 years of age inclusive at the time of signing the ICF - Must have NCFB diagnosed by a physician and confirmed by CT (measured at screening; if a new CT is not possible, a CT performed within 12 months of the screening visit is acceptable). - Documented history of 2 or more bronchiectasis exacerbations within a year of the screening visit. - If receiving prophylactic systemic or inhaled antibiotics to prevent bronchiectasis exacerbations, the dose/regimen must be stable for at least 3 months prior to the screening visit and remain stable throughout the DB period of the study. If prophylactic macrolides have been recently discontinued, patients must have been off treatment for at least 3 months prior to randomisation. In all other cases of prophylactic antibiotic use, ≥ 4 weeks wash out period should be in place after the last dose of antibiotic and prior to randomisation - Must be on airway clearance therapy, physiotherapy, or mucus clearance therapy. The dose and regimen of these therapies and any drugs used to aid expectoration should be stable for at least 3 months prior to the screening visit and remain stable throughout the DB period of the study. - If receiving inhaled corticosteroid or bronchodilator therapy, the dose and regimen should be stable with no alteration to dose or formulation for at least 3 months prior to the screening visit and this should remain stable throughout the DB period of the study. - Women of childbearing potential (WOCBP) must have a negative serum and urine pregnancy test prior to randomization and agree to use a highly effective method of birth control from enrollment, throughout the study duration, and for 12 weeks after the last dose of IP.

Exclusion criteria

- Pulmonary disease other than bronchiectasis. Patients with a history of NTM disease may be enrolled if they have completed treatment prior to the Screening visit, if at least 3 months have elapsed since the last day of antibiotic treatment for NTM at the Screening visit, and if they have had a negative sputum culture prior to the screening visit. - Another diagnosed or suspected pulmonary or systemic disease associated with elevated peripheral eosinophil counts - Respiratory infection or bronchiectasis exacerbation during the screening period. - Any other clinical condition that is not stable in the opinion of the Investigator and could: a. Affect the safety of the patient during the study. b. Influence the findings of the study or their interpretation. c. Impede the patient's ability to complete the entire duration of the study. - Radiological findings suggestive of a respiratory disease other than bronchiectasis, suggestive of acute infection, or of solitary pulmonary nodules without appropriate follow up and demonstration of stability as per standard of care. Pulmonary nodules > 6 mm in size should have at least 2 years of follow up with no change on CT imaging. - Current active liver disease - Current malignancy, or history of malignancy, except for: a. Patients who have had basal cell carcinoma, localised squamous cell carcinoma of the skin, or in situ carcinoma of the cervix are eligible provided the patient is in remission and curative therapy was completed at least 12 months prior to Visit 1 b. Patients who have had other malignancies are eligible provided that the participant is in remission and curative therapy was completed at least 5 years prior to Visit 1. - History of known immunodeficiency disorder including a positive test for human immunodeficiency virus, HIV-1 or HIV-2. - History of alcohol or drug abuse within the past year - Patients receiving long-term oxygen treatment - Patients participating in, or scheduled for, an

intensive (active) pulmonary rehabilitation programme. Patients who are in the maintenance phase of a rehabilitation programme are eligible. - Use of non-invasive positive-pressure ventilation for conditions other than obstructive sleep apnoea - Use of immunosuppressive medication within 3 months of the screening visit or expected need for chronic use (≥ 4 weeks) during study - Receipt of any marketed or investigational biologic products (monoclonal or polyclonal antibody) within one year of the screening visit - Receipt of any investigational non-biologic product within 30 days or 5 half-lives prior to randomisation - Receipt of immunoglobulin and blood products within 30 days of the date of the screening visit - Receipt of live attenuated vaccines within 30 days of the date of randomisation - Concurrent enrolment in another clinical drug interventional trial - History of anaphylaxis to any biologic therapy or vaccine - Known history of allergy or reaction to any component of the IP formulation. - Involvement in the planning and/or conduct of the study (applies to both AstraZeneca staff and/or staff at the study site) - Judgement by the Investigator that the patient should not participate in the study if the patient is unlikely to comply with study procedures, restrictions, and requirements - Previous randomisation in the present study - Currently pregnant (confirmed with positive pregnancy test) or breast-feeding.

Calendar

(Last Update: 24/02/2022)

Authorization 16/03/2021	Start of Trial 28/10/2021	First patient inclusion 09/11/2021	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

AstraZeneca AB Suecia

N/A SE-15185 Södertälje

Contact Person

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. - Unidad de Investigación Clínica

0034 900200444

informacionEECC-Spain@astrazeneca.com

Monetary support: AstraZeneca AB|

Ceim

CEIm Parc de Salut Mar

Doctor Aiguader, 88 Edificio PRBB 08003 Barcelona

ceic-psmar@imim.es

933160679

Sites

Active (30/11/2021)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neumología

Active (28/10/2021)

HOSPITAL DEL MAR.

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neumología

Active (18/02/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neumología

Active (17/11/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Neumología

Active (22/12/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION JIMENEZ DIAZ

Madrid

MADRID

Servicio de Neumología

Medication

benralizumab

Solución inyectable en jeringa precargada

Active Principles: benralizumab]

Experimental

No results