

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2 onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid van AMG 827 vast te stellen voor proefpersonen die lijden aan astma die onvoldoende onder controle is.

Gepubliceerd: 29-10-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling is vaststellen of AMG 827 in vergelijking met placebo werkzaam is. Dit wordt gemeten aan de hand van de verandering in samengestelde scores op de Asthma Control Questionnaire (ACQ - vragenlijst...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34185

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2 met AMG 827 in astma die onvoldoende onder controle is

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

CARA, Chronische ontsteking luchtwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 827, Fase 2, Inadequate Gecontroleerde Astma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wijziging van ACQ samengestelde scores vanaf uitgangsniveau tot week 12.

Secundaire uitkomstmaten

- Wijziging in FEV1 voor en na gebruik van een bronchusverwijder vanaf uitgangsniveau tot week 12
- Wijziging van de expiratoire piekstroom voor- en namiddags (PEFR) vanaf uitgangsniveau tot week 12
- Wijziging van de frequentie van het gebruik van een kortwerkende rescue β -agonist (SABA) vanaf uitgangsniveau tot week 12
- Wijziging van de dagelijkse totale astmasymptomen (totale/nachtelijke en individuele symptomen) vanaf uitgangsniveau tot week 12
- Wijziging van de CAQLQ-score vanaf uitgangsniveau tot week 12
- Proportie symptoomvrije dagen vanaf uitgangsniveau tot week 12
- Farmacokinetische metingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AMG 827 ACHTERGROND

AMG 827 is een volledig humaan anti-interleukine-17 receptor (IL-17R) monoklonaal antilichaam dat selectief werkt tegen humaan IL-17R en de IL-17 baan antagoneert. Het bindt met hoge affiniteit aan humaan IL-17R en blokkeert de biologische activiteit van IL-17 (IL-17A), IL-17F en IL-25 (IL-17E).

KLINISCHE HYPOTHESE

AMG 827 is werkzaam in het verbeteren van astmacontrole (gemeten op basis van samengestelde ACQ-scores) zoals beoordeeld met een dosisrespons-relatie, na 12 weken behandeling van patiënten met astma die ondanks de huidige behandelingen onvoldoende onder controle is.

EXPERIMENTEEL PLAN

Onderzoeksontwerp

Dit is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, dose-ranging studie bij proefpersonen met astma dat inadequaat onder controle is. De studie is ontworpen ter beoordeling van de veiligheid, de verdraagbaarheid en het klinisch effect van AMG 827, om de week (QOW) gegeven gedurende 12 weken. Ongeveer 300 proefpersonen (75 proefpersonen per behandelings-arm) zullen worden gerandomiseerd in een 1:1:1:1 ratio aan het krijgen van

- 140 mg QOW (+ aanvullende dosis in week 1) SC AMG 827
- 210 mg QOW (+ aanvullende dosis in week 1) SC AMG 827
- 280 mg QOW (+ aanvullende dosis in week 1) SC AMG 827
- Placebo

Randomisatie zal worden gestratificeerd op atopie-status en ICS dosis ($< 500 \mu\text{g}$ en $\geq 500 \mu\text{g}$ fluticason of equivalent) op uitgangsniveau. Proefpersonen zullen worden gedefinieerd als atopisch indien zij positief zijn op de huidprik (diameter $\geq 3 \text{ mm}$ en gedocumenteerde negatieve controle) of de RadioAllergoSorbent Test (RAST) voor een allergeen tijdens de screeningsperiode of binnen de laatste 12 maanden voorafgaand aan de screening.

Proefpersonen zullen screening ondergaan, gevolgd door een 4 weken durende run-in-periode. Bij proefpersonen bij wie een washout nodig is van bepaalde gespecificeerde astmamedicatie (zie exclusiecriteria in paragraaf 4.2 van het protocol) zal een washout plaatsvinden nadat het informed consent is verkregen en alle screeningsprocedures zijn verricht (zie sectie 7.2.1 van het protocol), maar voorafgaand aan de run-in periode. Alle proefpersonen moeten een totale dagelijkse ICS-dosis van 200-1000 $\mu\text{g}/\text{dag}$ ontvangen van fluticason (of equivalent) en moeten een stabiele dosis gebruiken gedurende ≥ 30 dagen voorafgaand aan de screening. De dosis ICS zal gelijk blijven vanaf de screening tot het eind van de studie (EOS). Proefpersonen na een washout van een LABA zullen op de equivalente dosis ICS blijven die het combinatieproduct bevatte. De run-in-periode zal zorgen voor stabiele uitgangswaarden en proefpersonen wennen aan de beoordelingen voordat de studie begint. Het primaire eindpunt zal worden verkregen na 12 weken behandeling. Duurzaamheid van effect en veiligheid zal worden gemonitord gedurende een 4 weken durende follow-up periode na het stoppen van de behandeling.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling is vaststellen of AMG 827 in vergelijking met placebo werkzaam is. Dit wordt gemeten aan de hand van de verandering in samengestelde scores op de Asthma Control Questionnaire (ACQ - vragenlijst astmacontrole) vanaf uitgangsniveau tot week 12.

Secundaire doelstellingen:

Evalueren van de werkzaamheid van AMG 827 op basis van meting van:

- Geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) voor en na gebruik bronchusverwijder
- AM en PM peak expiratory flow rate (PEFR (peak expiratory flow rate) - expiratoire piekstroom)
- Gebruik van kortwerkende rescue- β -agonist
- Dagelijkse symptomen (totale/nachtelijke en individuele symptomen en symptoomvrije dagen)
- Asthma quality life of questionnaire (AQLQ - vragenlijst kwaliteit van leven met astma)

Evalueren van de farmacokinetische gegevens (PK) van AMG 827

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd dosisbereik-onderzoek dat wordt uitgevoerd met proefpersonen die astma hebben die onvoldoende onder controle is, waarbij de proefpersonen het onderzoeksproduct (IP) gedurende 12 weken zullen krijgen. Het onderzoek zal wereldwijd in ongeveer 60 centra worden uitgevoerd.

Ongeveer 300 proefpersonen (75 proefpersonen per behandelings-arm) zullen worden gerandomiseerd in een 1:1:1:1 ratio aan het om de andere week (QOW) krijgen van 140, 210, 280 mg AMG 827 of placebo met op week 1 een extra dosis. Een eventuele geneesmiddelen-washout vindt plaats na de informed consent en vóór de run-in-periode. Alle proefpersonen moeten een totale dagelijkse dosering inhalatiecorticosteroid (ICS) van 200-1000 μ g/dag fluticason (of een equivalent) krijgen en moeten op een stabiele dosis hebben gezeten gedurende $\geq$ 30 dagen vóór de screening. De ICS-dosis blijft tot het eind van het onderzoek (EOS) hetzelfde.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosering en wijze van toediening van het Amgen-onderzoeksgeneesmiddel: de proefpersonen zullen AMG 827 in doseringen van 140 mg, 210 mg of 280 mg, of een overeenkomend placebo ontvangen op dag 1, week 1, 2, 4, 6, 8 en 10. Het IP wordt in 4 subcutane (SC) injecties voor elke dosis toegediend. Controlegroep: placebo

Inschatting van belasting en risico

Na screening zal de patiënt nog 12 maal naar het ziekenhuis moeten komen. De geschatte gemiddelde duur van één bezoek is ca. 2 uur. Proefpersonen die participeren in de PK substudie (60 wereldwijd) dienen 3 extra (zeer korte) bezoeken af te leggen voor bloedafnames (in totaal 5 extra bloedafnames). Bij de proefpersonen die deelnemen aan de biomarker-substudie wordt bloed afgenomen als onderdeel van de uitgangssituatie, in week 4 en in week 12 of bij bezoeken bij voortijdige beëindiging. Ca. 100 proefpersonen (wereldwijd) zal worden gevraagd deel te nemen aan de sputum substudie. Dat is een belastende procedure. Echter, de proefpersonen kunnen participeren in de studie, ook als ze in geen van de 4 substudies willen participeren. Voor de PPD test is een SC injectie noodzakelijk. Indien een Quantiferon test moet worden gedaan, is een extra bloedafname nodig.

Indien een proefpersoon positief is getest voor neutraliserende antilichamen tijdens EOS, zal de behandelend arts op de hoogte worden gesteld door Amgen. De arts dient dit met de proefpersoon te bespreken en, indien nodig, hem/haar vragen om terug te komen naar het ziekenhuis voor aanvullende bloedafnames. Dit betekent aanvullende bloedafnames.

Indien de ANC van het vorige bezoek < 1500 cells/mm³ was en de proefpersoon is op de week 1 visite, of de week 2 visite of daarna, moet de volgende dosering niet worden gegeven en dient de proefpersoon terug te komen naar het ziekenhuis voor een extra bloedafname voor bepaling CBC om te beoordelen of IP nog kan worden toegediend.

SC toediening van AMG 827 of placebo, de bloedafnames en de sc injectie voor de PPD test brengen risico's met zich mee. Echter, deze procedures zullen alleen worden gedaan door geschoold en ervaren personeel, waarmee deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt. De patiënt kan last hebben van bijwerkingen die zijn genoemd in het antwoord van vraag E9; bovendien kunnen er bijwerkingen optreden die nu nog niet bekend zijn. De patiënten die AMG 827 ontvangen, kunnen baat hebben bij de behandeling. Mogelijk verbetert AMG 827 de astma controle en andere parameters zoals longfunctie.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
4800DH Breda
NL

Wetenschappelijk

Amgen

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)

4.1.1 Mannen of vrouwen die ten tijde van de screening 18 tot 65 jaar oud waren

4.1.2 Percentage voorspelde FEV1 $\geq 50\%$ en $\leq 80\%$ bij screenings- en baselinebezoeken

4.1.3 Tenminste 12% reversibiliteit over de FEV1 vóór gebruik van een bronchusverwijder met SABA inhalatie (tot 8 puffs) of verneveld equivalent (tot 2 behandelingen met 2,5 mg albuterol), aangetoond in de praktijk tijdens de screening

4.1.4 Inhalatiecorticosteroïd (ICS) ≥ 200 en ≤ 1000 $\mu\text{g}/\text{dag}$ fluticason of equivalent.

Stabiele ICS dosis gedurende ≥ 30 dagen voorafgaand aan de screening; moeten ICS

hebben gebruikt gedurende tenminste de laatste 3 achtereenvolgende maanden

voorafgaand aan de screening. De ICS-dosis zal naar verwachting dezelfde blijven vanaf de screening tot en met het eind van de studie.

4.1.5 Voortdurende astmasymptomen met een ACQ samengestelde score $\geq 1,5$ punten bij screening en op uitgangsniveau.

4.1.6 Indien men allergeenimmunotherapie krijgt, een stabiele dosis gedurende > 3 maanden voorafgaand aan de screening en de verwachting dat men stabiel blijft gedurende de duur van de studie

4.1.7 Niet-roker of ex-roker met < 10 pakjes-jaren (bijv. 1 pakje per dag gedurende 10 jaar) die ≥ 1 jaar geleden is gestopt

4.1.8 De proefpersoon heeft een negatieve huidtest met gezuiverd eiwitderivaat (tuberculine) binnen 6 weken voorafgaand aan randomisatie en is niet blootgesteld aan een persoon met actieve tuberculose binnen 6 maanden na de screening. Proefpersonen met een bekende positieve tuberculinehuidtest zijn toegestaan indien:

- Zij behandeling met de juiste chemoprophylaxe hebben voltooid,
of

- Zij een voorgeschiedenis hebben van Bacillus Calmette-Guerin vaccinatie met een negatieve Quantiferontest

4.1.9 De proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon heeft een informed consent gegeven voorafgaand aan studiespecifieke procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ziektespecifieke criteria

4.2.1 Acute astma-exacerbatie waarvoor behandeling op de Spoedeisende Hulp of ziekenhuisopname is vereist binnen 2 maanden na screening en baseline

4.2.2 Ademhalingsinfectie binnen 4 weken na het screeningsbezoek of 1 week na het baselinebezoek

4.2.3 Elk bewijs van actieve infectie bij de screening, tijdens de run-in-periode of bij het baseline-bezoek waarvoor systemische antibiotica noodzakelijk zijn

4.2.4 Voorgeschiedenis van endotracheale intubatie voor astmagerelateerde exacerbatie binnen 3 jaar na de screening

4.2.5 Voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte of een andere chronische longaandoening anders dan astma

4.2.6 Huidige diagnose van slaapapneu met voortdurende symptomen of waarvoor continue positieve luchtwegdruk nodig is

4.2.7 Voorgeschiedenis van aspirinegevoelig astma

Andere medische aandoeningen

4.2.8 Elke niet onder controle zijnde of klinisch significante systemische ziekte (bijv. ongecontroleerde diabetes, leverziekte)

4.2.9 Elke bevinding op het screenings-ECG die volgens de onderzoeker verdere cardiovasculaire beoordeling vraagt

4.2.10 Slecht onder controle zijnde hypertensie gedefinieerd als bloeddruk in rust > 150/90 mmHg (bepaald bij 2 afzonderlijke gelegenheden gedurende de screeningsperiode)

4.2.11 Maligniteit (anders dan geresecteerd cutaan basaal of cutaan plaveiselcelcarcinoom of behandelde cervixkanker in situ die als genezen wordt beschouwd) binnen 5 jaar na het screeningsbezoek (als > 5 jaar een maligniteit is opgetreden, komt de proefpersoon in aanmerking met documentatie van de ziektevrije status sinds de behandeling)

4.2.12 Bekend met positieve test op hepatitis B virus oppervlakteantigeen, hepatitis C virusantilichaam of humaan immunodeficiëntievirus

Washouts en voorgeschreven medicatie

4.2.13 Systemische corticosteroïden binnen 6 weken vóór het screeningsbezoek

4.2.14 Gebruik van langwerkende β -agonist (LABA), theofylline, inhalatie-anticholinergica, orale β -2 agonisten of cromolyntherapeutica binnen 1 week na het eerste inloopbezoek

4.2.15 Leukotriene-antagonisten binnen 2 weken vóór het eerste inloopbezoek

4.2.16 5-lipoxygenase remmers voor astma (bijv. Zylflo®) binnen 1 week vóór het eerste inloopbezoek

4.2.17 Eerder gebruik van AMG 827

4.2.18 Huidig gebruik van een experimenteel of commercieel verkrijgbaar biologisch agens bij screening

- 4.2.19 Xolair® binnen 2 maanden vóór het screeningsbezoek
- 4.2.20 Na eerder gebruik van een experimenteel of commercieel verkrijgbaar biologisch agens zal een washoutperiode van 5 geneesmiddelhalfwaardetijden nodig zijn vóór de screening
- 4.2.21 Toediening van levend vaccin binnen 4 weken vóór de screening
- Afwijkende laboratoriumuitslagen
- 4.2.22 Verhoogd aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) $\geq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal bij de screening
- 4.2.23 Creatinineklaring < 60 ml/min (gebaseerd op de Cockcroft-Gault formule, berekend door het centraal laboratorium)
- 4.2.24 Bilirubine $\geq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal bij de screening
- 4.2.25 Hemoglobine < 11 g/dl
- 4.2.26 Bloedplaatjestelling $< 125.000/\text{mm}^3$
- 4.2.27 Witte bloedceltelling < 3000 cellen/ mm^3
- 4.2.28 Absolute neutrofielentelling (ANC) < 2000 cellen/ mm^3
- 4.2.29 Afwijkende laboratoriumuitslag die, volgens de onderzoeker, zal voorkomen dat de proefpersoon de studie voltooit of de interpretatie van de onderzoeksresultaten zal verstoren
- Algemeen
- 4.2.30 De vrouwelijke proefpersoon is niet bereid zeer effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens de studie, inclusief de follow-up periode (behalve wanneer zij minimaal 2 jaar postmenopauzaal is of operatief onvruchtbaar is gemaakt).
- 4.2.31 De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding of is van plan zwanger te worden tijdens deelname aan de studie tot het laatste onderzoeksbezoek van de proefpersoon inclusief de follow-up periode.
- 4.2.32 De proefpersoon neemt momenteel deel aan of heeft nog niet afgerond ≥ 30 dagen sinds het einde van een andere studie/andere studies van een hulpmiddel of een geneesmiddel of de proefpersoon gebruikt een of meer andere onderzoeksagentia 30 dagen vóór de screening
- 4.2.33 Andere onderzoeksproducten worden uitgesloten
- 4.2.34 Geplande chirurgische ingreep (bijv. electieve cosmetische chirurgie) gedurende de loop van deze studie
- 4.2.35 De proefpersoon is bekend met of verdacht van gevoeligheid voor van zoogdier-cellen afgeleide producten (bijvoorbeeld afkomstig van ovaria van Chinese hamsters) of andere bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel
- 4.2.36 De aanwezigheid van een aandoening die volgens de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan de studie zou kunnen verstoren, zoals een voorgeschiedenis van drugsgebruik, alcoholisme of een psychiatrische aandoening
- 4.2.37 De proefpersoon zal niet beschikbaar zijn voor door het protocol vereiste onderzoeksbezoeken, voor zover bekend bij de proefpersoon zelf of de onderzoeker.
- 4.2.38 De proefpersoon heeft een soort aandoening die, volgens de onderzoeker, het vermogen van een proefpersoon om schriftelijke informed consent te geven en/of te voldoen aan alle vereiste onderzoeksprocedures zou kunnen verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-08-2011
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Nog niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

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
EudraCT	EUCTR2010-019543-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01199289
CCMO	NL34213.048.10