

ARTEMIS: Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, in meerdere centra uitgevoerd, gebeurtenisgestuurd fase 3-onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van ambrisentan bij patiënten met vroege idiopathische longfibrose (IPF).

Gepubliceerd: 06-02-2009 Laatst bijgewerkt: 20-06-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of ambrisentan effectief is in het vertragen van ziekteprogressie en overlijden bij proefpersonen met IPF. Secundaire doelen omvatten beoordeling van de veiligheid en het effect van ambrisentan op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35478

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARTEMIS

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

Idiopathische pulmonale fibrose, longfibrose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ambrisentan, Endotheline receptor antagonist (ERA), Idiopathische pulmonale fibrose (IPF)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is:

Tijd tot overlijden of ziekteprogressie, gedefinieerd als het eerste voorval

van een van de volgende gebeurtenissen:

- Ofwel een daling van $\geq 10\%$ in FVC (L) en een daling van $\geq 5\%$ in diffuse longcapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO, diffuse lung capacity for carbon monoxide) (ml/min/mmHg) of een daling van $\geq 5\%$ in FVC (L) en een daling van $\geq 15\%$ in DLCO (ml/min/mmHg); (verslechtering van FVC en DLCO moet worden bevestigd tijdens een volgend bezoek binnen $28 (\pm 14)$ dagen)
- Respiratoire ziekenhuisopname (zoals gedefinieerd in paragraaf sectie 7.10 van het protocol). Over de toewijzing van de voorvallen zal een geblindeerde eindpuntencommissie oordelen.
- Overlijden door alle oorzaken.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van dit onderzoek zijn als volgt:

- Aantal proefpersonen met ziekteprogressie of overlijden na 48 weken (bezoek 7)

- Wijziging in longfunctietests (FVC en DLCO) bij bezoek 7
- Wijziging in wandeltest van 6 minuten (6MWD) bij bezoek 7
- Wijziging in QOL-score bij bezoek 7 na evaluatie aan de hand van:
 - o Short-Form 36® (SF 36)
 - o St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Wijziging in dyspnoe volgens de Transition Dyspnea Index-(TDI) score bij
bezoek 7
- Bij de proefpersonen zonder PH bij baseline, het percentage proefpersonen dat
tijdens het onderzoek PH ontwikkelt (gedocumenteerd door RHC)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Idiopathische pulmonale fibrose is een chronische aandoening waarbij door nog onbekende oorzaak in de long bindweefselvorming optreedt. De meeste patiënten overlijden binnen 3-8 jaar na het eerste optreden van symptomen. Tot op heden is er geen goedgekeurde therapie voor de behandeling van IPF.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of ambrisentan effectief is in het vertragen van ziekteprogressie en overlijden bij proefpersonen met IPF.

Secundaire doelen omvatten beoordeling van de veiligheid en het effect van ambrisentan op de ontwikkeling van pulmonale hypertensie, kwaliteit van leven (quality of life, QOL) en symptomen van dyspnoe bij deze proefpersonenpopulatie.

Exploratieve evaluaties omvatten wijzigingen in andere ziekte-gerelateerde beoordelingen, inclusief de UNOS LAS-score (United Network for Organ Sharing Lung Allocation Score), veranderingen in microRNA expressie, wijzigingen in pulmonale HRCT (high resolution computed tomography; hoge-resolutie computertomografie) en met de pathogenese van IPF-verwante biomarkers.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrum onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van Ambrisentan bij proefpersonen met IPF.

Het onderzoek zal drie periodes omvatten: screening, titratie en behandeling.

De screening procedures mogen plaatsvinden over een periode van ten hoogste 28 dagen. Na de screening worden alle geschikte proefpersonen gestratificeerd op basis van (1) de aanwezigheid of afwezigheid van pulmonale hypertensie op RHC en (2) of al dan niet een chirurgische longbiopsie (SLB, surgical lung biopsy) werd uitgevoerd met onbetwistbare of waarschijnlijke UIP. De proefpersonen worden dan gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel ambrisentan ofwel placebo te krijgen. Bezoeken tijdens het onderzoek vinden plaats om de 84 dagen (+/- 6 dagen) vanaf het eerste behandelbezoek.

Zwangerschapstests vinden om de 28 ($\pm$ 2) dagen plaats tijdens het gehele verloop van het onderzoek.

Serum ALT, AST, alkalinefosfatase, GGT en totale bilirubine worden bij alle proefpersonen gecontroleerd om de 28 ($\pm$ 2) dagen tijdens het gehele verloop van het onderzoek.

Tijdens alle bezoeken worden PFT's uitgevoerd. De QOL-instrumenten zullen bij alle bezoeken worden toegepast tijdens de eerste 336 dagen (48 weken) van het onderzoek en daarna om het andere bezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de titratieperiode krijgen de proefpersonen 5 mg ambrisentan of placebo één keer daags gedurende 14 dagen. De proefpersonen krijgen daarna 10 mg ambrisentan of placebo vanaf het begin van de behandelperiode en gedurende de hele resterende periode van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden onderworpen aan de volgende handelingen:

Vragenlijsten, lichamelijk onderzoek, vitale functies, HRCT scan, longfunctietesten, ECG, wandeltest, bloedafnames, biopt (eventueel) en rechterhartcatheterisatie. Patienten die seksueel actief zijn moeten zorgen voor 2 betrouwbare methoden van anticonceptie. Patienten worden hierover in de patienteninformatie uitgebreid ingelicht.

De volgende bijwerkingen van Ambrisentan zijn opgenomen in de patienteninformatie: Hoofdpijn, perifeer oedeem (zwelling van benen en voeten), vasthouden van vloeistoffen (zwelling over het hele lichaam of onverwachte gewichtstoename), verstopping van de neus, onstoken neusholtes, rode en zere keel en neus, hartkloppingen, buikpijn, kortademigheid, verstopping, anemie (verlaging van de rode bloedcellen), ernstige afwijkingen bij geboorte, mogelijke leverschade, mogelijke infertiliteit bij mannen.

De risico's van studie procedures die worden uitgevoerd zijn lokale pijn en

duizeligheid bij bloedprikken; pijn, klaplong, infectie, bloedingen, hematoom, bloed klontering, lucht in catheter, hartritmestoornissen, lage bloeddruk en ruptuur van de arterie bij rechter hartcatheterisatie; blootstelling aan straling bij HRCT scan.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

199 East Blaine Street
Seattle, WA 98102
USA

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

199 East Blaine Street
Seattle, WA 98102
USA

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)

1. Man of vrouw in de leeftijd van 40 tot 80 jaar

2. Diagnose van IPF op basis van de volgende criteria, overeenkomstig de richtlijnen van de ATS-ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) voor het vaststellen van IPF:

- * Duidelijke of waarschijnlijke UIP bevestigd met SLB door een centrale patholoog of
- * bij het ontbreken van SLB, een HRCT-scan die onbetwistbare bevindingen voor IPF aantoon (bibasale reticulaire afwijkingen met minimale matglasopaciteiten) bepaald op basis van een centrale evaluatie

en drie van de volgende *ondergeschikte criteria*:

- * Leeftijd > 50 jaar
- * Sluipend begin van een anderszins onverklaarbare inspanningsdyspnoe
- * Duur van de ziekte $\geq$ 3 maanden
- * Bibasale, inspiratoire ruis

Binnen 90 dagen na inclusie moet de diagnose worden bevestigd met HRCT.

3. Honeycombing (inwendige fissuren) $\leq$ 5% bevestigd door HRCT; de HRCT-resultaten zullen worden onderworpen aan een centrale evaluatie ter bevestiging van de diagnose.

4. Bereidheid om een rechterhartkatheterisatie (RHC, right heart catheterization) te ondergaan bij baseline en na 48 weken (bezoek 7) of bij voltooiing van het onderzoek.

5. Bereidheid en mogelijkheid om de vereiste leverfunctiecontrole te ondergaan om de 28 dagen. Leverfunctietests (LFT's) inclusief serum alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST), alkalinefosfatase, gamma glutamyl transferase (GGT) en totale bilirubineconcentraties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Chronische behandeling met de volgende voor IPF voorgeschreven geneesmiddelen (binnen 4 weken van randomisatie): orale corticosteroïden (> 20 mg/dag prednison of gelijkwaardig middel), immunosuppressiva of cytotoxische geneesmiddelen, anti-fibrotische geneesmiddelen, chronisch gebruik van N-acetylcysteïne (voorgeschreven voor IPF)

2. Chronische behandeling met immunosuppressiva, cytotoxische of antifibrotische geneesmiddelen, inclusief pirfenidon, D penicillamine, colchicine, cyclosporine A, TNF α -antagonisten, imatinib, interferon gamma, cyclofosfamide of azathioprine binnen 30 dagen vóór randomisatie

3. Obstructieve longziekte, bepaald door tekenen van luchtstroomobstructie op HRCT of fysiologische criteria, inclusief:

- *FEV1/FVC verhouding $< 0,7$

- *Residueel volume (RV) $> 120\%$ op plethysmografie of significant emfyseem (bevestigd door een radioloog) op HRCT indien plethysmografie niet beschikbaar is

- *Bewijs van reactieve luchtwegaandoening door wijziging in FEV1 van $> 12\%$ na een test met bronchodilator

4. Actieve of recente (< 60 dagen vóór inclusie) longinfectie of infectie van de bovenste luchtwegen

5. Ziekenhuisopname binnen 60 dagen voor screening voor een acute exacerbatie van IPF (AE IPF)

6. Chronisch hartfalen (NYHA klasse III/IV) of bekend met een linkerventrikel ejectiefractie

<25%

7. Accute of chronische verslechtering (anders dan dyspnoe) die het vermogen beperkt om te voldoen aan de studie vereisten en procedures inclusief de 6 minuten looptest.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-02-2009
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ambrisentan
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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

EUCTR2008-004405-34-NL

NCT00768300

NL25906.099.09

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely