

Een 12-weeks, fase 2a, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van AZD7624 bij patiënten met COPD en frequente, acute exacerbaties tijdens gebruik van onderhoudsmedicatie in de voorgeschiedenis

Gepubliceerd: 10-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de effecten van AZD7624 versus placebo op de tijd tot het eerste optreden van een matig ernstige tot ernstige COPD exacerbatie of een vroegtijdige uitval gerelateerd aan een toename van de COPD klachten (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41136

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D2550C00005 - PoP ExDo

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

COPD, obstructief longlijden

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, exacerbatie, geïnhaleerde p38 MAPK remmer, gerandomiseerd klinisch onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstvariable is het aantal dagen tot het optreden van het eerste event, exacerbaties of vroegtijdige uitval, tijdens de 12-weekse behandelperiode

Secundaire uitkomstmaten

Data worden samengevat per behandelgroep en indien van toepassing per periode en/of visite. Samenvattingen van de data worden getoond door middel van grafieken en standaard statistische samenvattingen. Voor continue effectiviteitsvariabelen en variabelen van vitale functies, omvatten deze statistische weergaven tenminste het aantal niet-gemiste waarden, het gemiddelde, de standaarddeviatie, de mediaan, het minimum en maximum. Voor categorische data, omvatten de statistische weergaven de frequenties en de geassocieerde percentages.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een 12-weeks, fase 2a, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzo ... 15-05-2025

COPD is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. De verwachting is dat COPD wereldwijd rond 2020 de derde doodsoorzaak vormt.

COPD wordt gekenmerkt door een chronische ontsteking van de luchtwegen die verslechtert tijdens exacerbaties. De ziekte is meestal gerelateerd aan een progressieve achteruitgang van de longfunctie. Ondanks de huidige beschikbare behandelingen, is er nog steeds een significante groep patiënten met frequente exacerbaties van COPD. Aanvullende behandelingen die de frequentie en/of de ernst van de exacerbaties kunnen reduceren zijn gewenst.

P38 MAPK speelt een belangrijke rol in de regulatie en activatie van pro-inflammatoire mediators die ontstekingen in de luchtwegen veroorzaken. In de macrofagen en andere belangrijke ontstekingscellen van patiënten met COPD is verhoogde activiteit van p38 MAPK aangetoond. P38 MAPK correleert met de mate van longfunctieverslechtering en met aveolaire wandontsteking. Daarnaast lijken pre-klinische data aan te tonen dat p38 MAPK remmers een rol zouden kunnen spelen bij de toegenomen activiteit van glucocorticosteroid-afhankelijke anti-inflammatoire mechanismen.

AZD7624 is een geïnhaleerde p38 MAPK remmer. Pre-klinische data ondersteunen breed-spectrum anti-inflammatoire eigenschappen die geassocieerd zijn met remming van p38 op verschillende cellen die de drijvende krachten zijn achter COPD pathologie. Een geïnhaleerde p38 MAPK-remmer heeft het potentieel om een gedifferentieerde plaats te krijgen in de kliniek vanwege een mogelijk additief of synergistisch effect met corticosteroiden bij patiënten met COPD.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het vergelijken van de effecten van AZD7624 versus placebo op de tijd tot het eerste optreden van een matig ernstige tot ernstige COPD exacerbatie of een vroegtijdige uitval gerelateerd aan een toename van de COPD klachten (composiet eindpunt) bij patiënten met COPD die tenminste ICS en LABA als onderhoudsmedicatie gebruiken.

Secundaire doelstellingen:

Het vergelijken van de effecten van AZD7624 versus placebo als therapie bovenop de COPD onderhoudsmedicatie met tenminste ICS en LABA bij patiënten met COPD op:

- Aantal matig ernstige en ernstige COPD exacerbaties en vroegtijdige studieuitval gerelateerd aan toename van COPD symptomen (composiet eindpunt)
- Tijd tot optreden van de eerste matig ernstige of ernstige COPD exacerbatie of vroegtijdige studieuitval (inclusief uitval ten gevolge van elke reden)
- Aantal matig ernstige en ernstige COPD exacerbaties en vroegtijdige studieuitval (inclusief uitval ten gevolge van elke reden)
- Tijd tot optreden van eerste matig ernstige of ernstige exacerbatie
- Aantal matig ernstige en ernstige exacerbaties
- Tijd tot optreden van eerste matig ernstige of ernstige exacerbatie (waarbij toename van COPD klachten gedefinieerd als de Anthonisens criteria)

- Aantal matig ernstige of ernstige exacerbaties (waarbij toename van COPD klachten gedefinieerd als de Anthonisens criteria)
- Tijd tot optreden van exacerbatie op basis van symptomen (zoals gedefinieerd door de Exacerbation of Chronic Pulmonary Disease Tool [EXACT] dagboek)
- Aantal exacerbaties op basis van symptomen (zoals gedefinieerd door de Exacerbation of Chronic Pulmonary Disease Tool [EXACT] dagboek)
- Longfunctie gemeten als veranderingen vanaf de uitgangswaarde (post-bronchodilator op Visite 3) van FEV1, FVC en FEV1/FVC
- Symptomen van COPD (volgens EXACT for Respiratory Symptoms [E-RS], a subset of items from the EXACT diary)
- Symptoms of COPD (using the EXACT voor luchtwegklachten [E-RS], een subset van het EXACT dagboek)
- Gezondheid-gerelateerde kwaliteit-van-leven (bepaald met behulp van SGRQ-C)
- Dyspneu (bepaald met behulp van BDI/TDI score)

Het evalueren van het farmacokinetisch profiel van AZD7624 bij patienten met COPD die tenminste ICS en LABA als onderhoudsmedicatie gebruiken.

Veiligheidsdoelstellingen:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD7624 versus placebo bij patienten met COPD die tenminste ICS en LABA als onderhoudsmedicatie gebruiken.

Verkennde doelstellingen:

- Het verkennen van de lichamelijke activiteit bij COPD gemeten met behulp van het IMI PROactive instrument dat data van een activiteiten-monitor (Actigraph GT3X) vergelijkt met data in een set van 7 dagboekvragen naar lichamelijke activiteit.
- Het verkennen van de veiligheid en prestatie van het spring pack voor de AZD7624 delivery unit en de combinatie van het apparaat en de medicatie, ofwel AZD7624 ADI 0,5 mg/inhalatie
- Het vergelijken van het effect van AZD7624 versus placebo op verkennende biomarkers voor COPD- en p38-activiteit in bloed van alle patienten
- Het verkrijgen van niet-verplichte bloedmonsters voor mogelijk farmacogenetisch onderzoek waarbij getracht wordt farmacodynamische biomarkers of genetische variaties te identificeren die de effectiviteit , farmacodynamiek, veiligheids en verdraagbaarheids profiel gerelateerd aan gebruik van AZD7624, kunnen beïnvloeden.
- Exacerbaties gedefinieerd door middel van ProxEx (een nieuw concept compositie van eDagboek variabelen die gebruikt worden als een proxy voor exacerbaties).

Onderzoeksopzet

Een 12-weeks gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2a onderzoek met parallelle groepen om de effectiviteit en veiligheid van AZD7624 te bestuderen bij patienten met COPD en frequente acute exacerbaties van COPD

in de voorgeschiedenis tijdens gebruik van onderhoudsmedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

2-weken durende behandeling met orale corticosteroiden (prednison) tijdens de run-in periode (Visite 2 tot 3) 12-weken durende behandeling met AZD7624 1.0 mg eenmaal daags versus placebo als behandeling bovenop de COPD onderhoudsbehandeling tenminste bestaande uit ICS en LABA

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon bezoekt het ziekenhuis minimaal 8 keer. Deze bezoeken aan het ziekenhuis nemen 2-6 uur in beslag. De proefpersoon wordt 2 keer telefonisch benaderd. Dit gesprek duurt maximaal 15 minuten per keer.

Tijdens de ziekenhuis visites (max 8) wordt/worden:

- bloed afgenomen. De maximale hoeveelheid bloed dat gedurende het onderzoek wordt afgenomen is ongeveer 207 ml.
- lichamelijk onderzoek verricht
- een ECG gemaakt
- vitale functies bepaald
- een zwangerschapstest gedaan bij vrouwen (alleen Visite 1)
- longfunctiemetingen gedaan (voor en na luchtwegverwijder en na inname van onderzoeksmedicatie en onderhoudsmedicatie)
- de patient gevraagd kwaliteit-van-leven vragenlijsten in te vullen

De proefpersoon moet gedurende het onderzoek iedere ochtend en avond een eDagboek invullen. Dit duurt ca 10 min per dag.

Daarnaast moet de proefpersoon 4 maal 2 weken continu een Actigraph dragen waarmee de lichamelijke activiteit van de proefpersoon kan worden bepaald (Visite 2 tot 3, Visite 3 tot 4, Visite 4 tot 5 en Visite 7 tot 8).

De proefpersoon krijgt orale steroiden (prednison) gedurende de 2-weekse run-in periode. Tijdens de 12-weekse behandelperiode ontvangt de patient AZD7624 of placebo via de vloeistofverstuivende inhalator(ADI).

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5

Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

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. Informed consent
2. Mannen en vrouwen 40-85 jaar
3. Vrouwen moeten op visite 1 een negatieve zwangerschapstest hebben, mogen geen borstvoeding geven en mogen niet vruchtbaar zijn volgens een van onderstaande criteria:
 - Postmenopausaal gedefinieerd als amenorrhoea gedurende tenminste 12 maanden na het staken van alle exogene hormonale behandelingen met LH en FSH waarden in de postmenopausale range (op Visite 1)
 - Documentatie van irreversibele chirurgische sterilisatie door hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of bilaterale salpingectomie, maar geen afgebonden eileiders
4. Klinische diagnose van COPD volgens de GOLD 2014 richtlijnen, meer dan 1 jaar voor Visite 1
5. Stabiele COPD onderhoudsmedicatie tenminste bestaande uit ICS/LABA gedurende tenminste 2 maanden voor inclusie (Visite 1), die ongewijzigd wordt gecontinueerd tijdens de studie
6. Een post-bronchodilator FEV1/FVC < 0.70 en een post-bronchodilator FEV1 $\leq 70\%$ van de voorspelde normaalwaarde (op Visite 2)

7. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van 2 of meer matig ernstige tot ernstige COPD exacerbaties (waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica en/of spoed eisende hulp en/of ziekenhuisopname) binnen 12 maanden voor randomisatie (Visite 3). Tenminste een van de exacerbaties moet zijn geweest onder de huidige onderhoudsmedicatie (tenminste ICS/LABA)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokkenheid bij de planning en uitvoer van de studie (betreft zowel AstraZeneca personeel en personeel van derden die betrokken zijn bij het onderzoek en personeel van de deelnemende centra)
2. Eerdere randomisatie in de huidige studie (op Visite 1)
3. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een nieuw experimenteel middel binnen 3 maanden voor de eerste dosering van de onderzoeksmedicatie in de huidige studie (op Visite 3)
4. Eerdere inname van enige p38 remmer (zelfde klasse als AZD7624)
5. Deelname aan, of geplande intensieve COPD revalidatie op enig moment tijdens de studie (NB onderhoudsfase van COPD revalidatie is toegestaan)
6. Geplande operatie of ziekenhuisopname tijdens de studie
7. Significante ziekte of aandoening anders dan COPD (bijvoorbeeld cardiovasculair, pulmonaal, zoals tuberculose en cystische fibrose; gastrointestinaal, lever; neurologisch; bewegingsapparaat, endocrien; metabool; maligne; psychiatrisch; grote fysieke beperking) die, naar oordeel van de onderzoeker, ofwel een gevaar vormt voor de patiënt bij deelname aan het onderzoek, of die de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden, of die gevolgen heeft voor de mogelijkheid van de patiënt om aan de studie deel te nemen (op Visite 1)
8. Astma als primaire of hoofddiagnose volgens de Global Initiative for Asthma (GINA) richtlijnen (GINA 2013) of andere geaccepteerde richtlijnen. Patiënten met een verleden van astma (bv astma in de kinderjaren of puberjaren) mogen worden geïnccludeerd
9. Enige klinisch relevante, abnormale bevinding in klinische chemie, hematologie en urineonderzoek, die, naar oordeel van de onderzoeker, een gevaar vormt voor de patiënt bij deelname aan de studie (op Visite 2 en 3)
11. Enige klinisch relevante. Abnormale bevinding bij lichamelijk onderzoek, hartslag of bloeddruk die, naar oordeel van de onderzoeker, een gevaar vormt voor de patiënt bij deelname aan de studie (op Visite 1, 2 en 3)
12. Enig positief resultaat bij screening op serum hepatitis B oppervlakte eiwit (HBsAg), hepatitis C antilichaam en human immunodeficiency virus (HIV)
13. Familiaire voorgeschiedenis van spierziekten (op Visite 1)
14. Abnormale vitale functies, na 10 minuten liggend rusten, gedefinieerd als een van onderstaande (op Visite 1, 2 en 3):
 - Systolische bloeddruk (SBP) boven 150 mmHg
 - Diastolische bloeddruk (DBP) boven 90 mmHg
 - Hartslag <50 of >100 bpm
15. Verlengd QTcF >450 ms of een familiale voorgeschiedenis van een verlengd QT syndroom of plotseling overlijden op jonge leeftijd. Klinisch relevante PR(PQ) interval

verlenging, PR(PQ) > 250 ms. Intermitterend 2e of 3e graads atrioventriculair (AV) blok, of AV dissociatie. QRS duur ≥ 120 ms. Patiënten zonder sinus ritme. Patiënten met persisterende en/of terugkerende symptomatische tachyarritmieën, alsmede patiënten met een implanteerbaar cardioverter-defibrillator (ICD) of een permanente. Patiënten met anticoagulatiebehandeling.

16. Instabiele angina pectoris of stabiele angina pectorisge classificeerd hoger dan Canadian Cardiovascular Society (CSS) klasse 2. Voorgeschiedenis van ziekenhuisopname binnen 12 maanden vanwege hartfalen of een diagnose hartfalen hoger dan New York Heart Association (NYHA) klasse II. Acuut myocard infarct binnen 6 maanden voor screening (Visite 1).

17. Voorgeschiedenis van ernstige allergie/hypersensitiviteit of aanwezige klinische belangrijke allergie/hypersensitiviteit, naar oordeel van de onderzoeker, of een voorgeschiedenis van hypersensitiviteit ten gevolge van medicatie met een vergelijkbare chemische structuur of klasse als AZD7624.

18. Enige exacerbatie (gedefinieerd als gebruik van systemische glucocorticosteroïden (GCS) en/of antibiotica en/of spoed eisende hulp en/of ziekenhuisopname vanwege COPD of een respiratoire infectie binnen 6 weken voor randomisatie (Visite 3)

19. Plasma donatie binnen 1 maand voor Visite 1, of enige bloeddonatie/bloedverlies >500 ml binnen 3 maanden voor Visite 1

20. Voorgeschiedenis of huidig alcohol of drugs misbruik, of enige aandoening die kan leiden tot slechte compliantie, naar oordeel van de onderzoeker.

21. Behandeling met GCS binnen 12 weken voor randomisatie (Visite 3). Behandeling met enig andere GCS binnen 6 weken voor Visite 3 onafhankelijk van de indicatie

22. Behandeling met matige en sterke CYP3A remmers (zoals erythromycine en itraconazol) binnen 4 weken voor randomisatie (Visite 3).

Een van onderstaande wordt gezien als exclusie criterium voor deelname aan het genetisch onderzoek:

23. Eerdere beenmergtransplantatie

24. Niet-leukocyt gedepleteerde bloedtransfusie binnen 120 dagen voor afname van het genetisch bloedmonster.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-10-2014
Aantal proefpersonen: 18
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Vloeistofverstuivende inhalator (ADI);veerpakket
Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nog niet bekend
Generieke naam: AZD7624 - naam nog niet bekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-07-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-10-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2014-001053-16-NL
CCMO	NL49749.091.14
Ander register	volgt z.s.m.