

Een multi-centrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3 onderzoek met parallelle groepen om de effectiviteit en veiligheid van tralokinumab te evalueren tijdens de reductie van orale corticosteroiden bij patiënten met corticosteroid-afhankelijk astma (TROPOS)

Gepubliceerd: 27-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling • Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op de reductie van de voorgeschreven OCS-onderhoudsdosering bij volwassenen en adolescenten met astma die chronische behandeling met OCS nodig hebben...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44438

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TROPOS

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

ernstig astma, steroid-afhankelijk astma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Site Management & Monitoring

Overige ondersteuning: AstraZeneca BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, gerandomiseerd klinisch onderzoek, orale corticosteroiden, tralokinumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstvariabele:

Percentage verandering vanaf de uitgangswaarde met betrekking tot de
dagelijkse, gemiddelde OCS dosering in week 40 na randomisatie zonder verlies
van astmacontrole.

Primaire uitkomstmaat:

Percentage verandering versus placebo in week 40 na randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstvariabelen:

Verschil versus placebo in de proportie patiënten met een uiteindelijke

dagelijkse gemiddelde OCS dosering ≤ 5 mg in week 40 na randomisatie

Verschil versus placebo in de proportie patiënten met een $\geq 50\%$ reductie in de
gemiddelde dagelijkse OCS dosering in week 40 na randomisatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een aandoening van de luchtwegen die wordt gekenmerkt door luchtwegontsteking, reversibele luchtwegobstructie en hyperreactiviteit van de luchtwegen. Astma heeft een wereldwijde prevalentie van ongeveer 300 miljoen patiënten (GINA 2014). Ongeveer 5-10% van de patiënten met astma heeft ernstig astma dat ondanks behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende β 2-agonisten (LABA) in combinatie met aanvullende onderhoudsmedicatie onvoldoende gecontroleerd kan worden (Bateman et al 2010). De variabiliteit die wordt gezien in de klinische response op de huidige, beschikbare astmatherapien lijkt deels gerelateerd aan verschillende inflammatoire fenotypen (Wenzel 2012). Interleukine-13 (IL-13) lijkt een belangrijke mediator in de pathogenese van astma te zijn. Tralokinumab is een humaan recombinant monoklonaal antilichaam (MAb) dat specifiek bindt aan IL-13 en daarmee de interactie met de IL-13 receptor blokkeert. Orale corticosteroiden (OCS) zijn effectieve middelen om de luchtwegontsteking bij astma te controleren en zijn dan ook geïndiceerd voor de behandeling van ernstig astma volgens stap 5 van de GINA (Global Initiative for Asthma) guidelines (GINA 2014). Langtermijn behandeling met OCS kan echter leiden tot bijwerkingen zoals osteoporose, diabetes, cataract en groeiachterstand bij kinderen. Een belangrijke doelstelling in deze populatie met ernstig astma is dan ook het minimaliseren van de OCS dosering waardoor ook de bijwerkingen verminderen. Gezien de noodzaak van reductie van de OCS dosering bij patiënten met ernstig astma, zijn behandelingen die reductie van de OCS dosering mogelijk maken zonder verlies van astmacontrole, gewenst.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op de reductie van de voorgeschreven OCS-onderhoudsdosering bij volwassenen en adolescenten met astma die chronische behandeling met OCS nodig hebben in aanvulling op ICS/LABA.

Secundaire doelstelling

- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op de proportie patiënten met een voorgeschreven OCS onderhoudsdosering ≤ 5 mg (per dag) bij volwassenen en adolescenten met astma die chronische behandeling met OCS nodig hebben in aanvulling op ICS/LABA.
- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op de proportie patiënten met een reductie van tenminste 50% in de voorgeschreven OCS onderhoudsdosering bij volwassenen en adolescenten met astma die chronische behandeling met OCS nodig hebben in aanvulling op ICS/LABA.

Veiligheidsdoelstelling

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tralokinumab

Verkennde doelstellingen

- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op overall OCS exposure
- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op de proportie patiënten met een afname van de voorgeschreven OCS onderhoudsdosering
- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op exacerbaties van astma
- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op astmasymptomen en andere parameters voor astmacontrole
- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo met betrekking tot astmaspecifieke kwaliteit-van-leven
- Het evalueren van het effect van tralokinumab in vergelijking met placebo op gebruik van de gezondheidszorg en productiviteitsverlies ten gevolge van astma
- Het evalueren van de farmacokinetiek en immunogeniciteit van tralokinumab
- Het evalueren van de verandering vanaf de uitgangswaarde van biomarkers die geassocieerd zijn met opregulatie van IL-13
- Het evalueren van de relatie tussen de biomarkers aan de start van de studie en het effect van tralokinumab op de reductie van de OCS dosering en klinische effectiviteit
- Het evalueren van de impact van OCS optimalisatie op biomarkers

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase III onderzoek met parallelle groepen. Ongeveer 120 patiënten worden gerandomiseerd op tralokinumab of placebo (1:1). De proefpersonen worden bij randomisatie gestratificeerd op de baseline OCS dosering (≤ 10 mg versus > 10 mg prednison of prednisolon) en op leeftijd (volwassenen versus adolescenten). (NB: in Nederland worden alleen volwassenen geïncludeerd in het onderzoek)

- Run-in periode (2 weken)
- OCS optimalisatie periode (maximaal 8 weken), behalve voor patiënten met een gedocumenteerde poging tot OCS reductie binnen 6 maanden voor visite 1 en alleen na toestemming van de studiearts

Op het moment dat patiënten de run-in of run-in/optimalisatie periode hebben voltooid, worden de patiënten gerandomiseerd op een behandeling met tralokinumab of placebo (1:1) gedurende 40 weken.

De behandelperiode bestaat uit 3 fasen:

- Inductiefase (12 weken), nodig om het maximale effect op FEV1 te bereiken
- OCS reductiefase (20 weken), nodig om de laagst mogelijke OCS dosering te bereiken op basis van het titratieschema (CSP tabel 4)

- Onderhoudsfase (8 weken)

Vervolgvisites voor veiligheid worden uitgevoerd in week 44 en 54.

Patiënten blijven hun huidige voorgeschreven ICS/LABA therapie en eventuele aanvullende astmamedicatie zonder enige verandering doorgebruiken vanaf inclusie tot en met de behandelperiode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

één groep ontvangt iedere 2 weken 300 mg tralokinumab (2 x 150 mg, 1 ml injecties subcutaan) en de andere groep ontvangt iedere 2 weken placebo (2 x 1 ml injecties subcutaan)

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon bezoekt het ziekenhuis maximaal 28 keer. Voor proefpersonen voor wie de OCS-optimalisatieperiode niet van toepassing is, bezoeken het ziekenhuis maximaal 24 keer. Deze bezoeken aan het ziekenhuis nemen 30 minuten tot 4,5 uur in beslag, afhankelijk van de verrichtingen die tijdens het bezoek worden gedaan.

Tijdens de bezoeken aan het ziekenhuis wordt/worden:

- lichamelijk onderzoek verricht
- vitale functies, lengte en gewicht gemeten
- een ECG gemaakt
- bloed afgenomen voor klinische chemie, hematologie en verkennend onderzoek
- urineonderzoek gedaan
- hoeveelheid stikstofoxide (NO) in de uitgeademde lucht gemeten
- spirometrie verricht voor en na inhalatie van een luchtwegverwijder
- de proefpersoon gevraagd naar gebruik van de gezondheidszorg, astmaklachten, overige klachten, medicatiegebruik
- de proefpersoon gevraagd diverse vragenlijsten in te vullen (ACQ-6, AQLQ(S)+12, WPAI+CIQ, EQ-5D-5L)
- een zwangerschapstest gedaan bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (iedere visite)
- een FSH test gedaan bij vrouwen <50 jaar die >12 maanden amenorrhoe hebben, ter bevestiging van de menopausale status (alleen visite 1)
- Hepatitis B, C en HIV test gedaan (alleen visite 1) en indien nodig de concentratie van de onderhouds astma medicatie in het bloed.

De proefpersoon moet gedurende het onderzoek iedere ochtend en avond een elektronisch dagboek (eDagboek) invullen. Dit duurt ca 10 minuten per dag.

Daarnaast moet de proefpersoon enkele keren thuis ook een vragenlijst invullen:

- ACQ-6: iedere 2 weken vanaf visite 1 tot visite 26
- AQLQ(S)+12: iedere 14 dagen vanaf visite 1 tot 6, vanaf visite 6 iedere 28 dagen tot visite 26

- WPAI+CIQ: iedere 2 weken vanaf visite 6 tot visite 26
- EQ-5D-5L: iedere week vanaf visite 6 tot visite 26

Proefpersonen die andere OCS dan prednison of prednisolon gebruiken, worden op visite 1 omgezet naar een equivalente dosering prednison of prednisolon.

Tijdens de optimalisatieperiode (visite 2-5) wordt de OCS-dosering geoptimaliseerd zonder verlies van astmacontrole. Bij randomisatie (visite 6) start de behandelperiode en wordt de OCS dosering gedurende 8 weken constant gehouden (inductiefase, visite 6-11). Tijdens de reductiefase (visite 12-21) wordt wederom getracht de OCS dosering af te bouwen. Tijdens de onderhoudsfase (visite 22-25) wordt de OCS dosering wederom constant gehouden. Tijdens de behandelperiode (visite 6-26) krijgen de proefpersonen tralokinumab of placebo (1:1) iedere 2 weken door middel van subcutane injecties (2 subcutane injecties per keer).

Proefpersonen blijven hun huidige ICS/LABA en aanvullende astmamedicatie ongewijzigd gebruiken tijdens het onderzoek. De kosten voor deze astmamedicatie worden vergoed door AstraZeneca.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

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. Leeftijd van 12-75 jaar
2. Gedocumenteerde diagnose van astma
3. Gedocumenteerde behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS) in een dagelijkse dosering die equivalent is met $\geq 500\mu\text{g}$ fluticason propionaat droogpoeder formulering en een langwerkende β_2 -agonist (LABA).
4. Behandeling met orale corticosteroiden (OCS) vanwege astma.
5. Ochtend pre-luchtwegverwijder FEV1 $< 80\%$ van de voorspelde normaalwaarde.
6. Post-luchtwegverwijder reversibiliteit van $\geq 12\%$ in FEV1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevante longziekte anders dan astma
2. Voorgeschiedenis van anafylactische reactie op behandeling met een biological
3. Hepatitis B, C of HIV
4. Zwangerschap of het geven van borstvoeding
5. Kanker in de voorgeschiedenis
6. Huidig roken of een rookverleden met ≥ 10 pakjaren
7. Eerdere behandeling met tralokinumab

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-04-2015
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tralokinumab
Generieke naam:	tralokinumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2014-001391-54-NL

NL50890.018.14

volgt z.s.m.