

Een Europese multi-center, gerandomiseerde, dubbelblinde studie van pirfenidone in bronchiolitis-obliterans syndroom graad 1-3 in longtransplantatie ontvangers.

Gepubliceerd: 03-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling is het beoordelen van het effect van pirfenidon op de verandering in FEV1 in de loop van 6 maanden bij personen met BOS die een longtransplantatie hebben ondergaan en die worden behandeld met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47103

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPOS studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

bronchiolitis obliterans syndroom (BOS), vernauwing en fibrose van de luchtwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rigshospitalet

Overige ondersteuning: Funded by the Industry Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bronchiolitis-obliterans syndroom, longtransplantatie, pirfenidone

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Het primaire eindpunt is de verandering in FEV1 na 6 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zullen de resultaten zijn van de verandering in longfunctietests, het aantal malen dat de behandeling faalt, de verandering in BOS-graad, het aantal ziekenhuisopnamen, het percentage sterfgevallen of hertransplantaties en de verandering in gezondheidsvragenlijstscore aan het einde van de onderzoeksperiode van 6 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het EPOS-onderzoek is een door de onderzoeker gestart onderzoek om te kijken naar het effect van pirfenidon op patiënten die een dubbele longtransplantatie hebben ondergaan en die zijn gediagnosticeerd met bronchiolitis obliterans syndroom (BOS).

BOS is het gevolg van chronische afstoting van de donorlongen bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan. De afstoting leidt tot vernauwing en fibrose van de luchtwegen, met als gevolg kortademigheid en een droge hoest. Er is sprake van een progressieve en irreversibele daling van het FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second; de hoeveelheid lucht die in één seconde kan worden uitgeademd). BOS is de belangrijkste oorzaak van overlijden 1 jaar na de transplantatie. De behandelingsmogelijkheden voor BOS zijn beperkt en niet

altijd effectief. BOS wordt meestal behandeld met geneesmiddeltherapie (azitromycine) en bronchusverwijders (geneesmiddelen die helpen bij het openen van de luchtwegen). Fotoferese (behandeling van het bloed met gebruikmaking van ultraviolet licht) is gebruikt om de immuuncellen te beschadigen en de afstoting van de donorlongen te vertragen.

Onlangs uitgevoerde klinische tests bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) hebben aangetoond dat pirfenidon de longfunctie kan verbeteren; IPF is een longziekte waarbij littekens in het longweefsel optreden, waardoor ademhalingsproblemen ontstaan. Pirfenidon is nu goedgekeurd voor gebruik in Europa voor IPF.

BOS lijkt op IPF aangezien er bij beide aandoeningen vernauwing van de luchtwegen optreedt vanwege zwelling en littekenvorming. Men denkt dat pirfenidon de zwelling en littekenvorming in de luchtwegen kan helpen verminderen, net zoals bij IPF.

Ongeveer 80 patiënten zullen aan dit onderzoek deelnemen, in 11 longtransplantatiecentra over heel Europa. Hierbij zullen zeven landen betrokken zijn: Denemarken, Zweden, Noorwegen, Duitsland, Nederland, België en het Verenigd Koninkrijk. Patiënten die in deze 11 longtransplantatiecentra regelmatig worden behandeld, zullen worden overwogen voor deelname aan het EPOS-onderzoek.

Het onderzoek is georganiseerd door een groep gespecialiseerde artsen en de sponsor van dit onderzoek is de hoofddarts van het academisch ziekenhuis van Kopenhagen. Er is voor dit onderzoek geen sponsor uit de farmaceutische industrie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling is het beoordelen van het effect van pirfenidon op de verandering in FEV1 in de loop van 6 maanden bij personen met BOS die een longtransplantatie hebben ondergaan en die worden behandeld met azitromycine.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen betreffen de veranderingen die zijn gezien bij de verschillende longfunctietests in de loop van de 6 maanden van het onderzoek. Bovendien betreffen de secundaire doelstellingen het aantal patiënten bij wie de behandeling heeft gefaald, met een verandering in BOS-graad en met een ziekenhuisopname. Het percentage gevallen van overlijden en hertransplantatie zal worden beoordeeld, alsmede de verandering in score op de gezondheidsvragenlijst.

Onderzoekopzet

Study Design:

Een Europees multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek. Geschikte patiënten worden 1:1 gerandomiseerd naar de Pirfenidone

2403 mg/d arm of de placebo arm voor 6 maanden.

Study Procedures:

Zodra de patiënt het toestemmingsformulier heeft ondertekend, ondergaat hij/zij een serie diagnostische tests die routine zijn voor BOS:

- * Meting van het gewicht,
- * Longfunctietests
 - o Spirometrie * meting van het volume ingeademde en uitgeademde lucht om het FEV1 te bepalen.
 - o Slethysmografie * longfunctietest om te berekenen hoeveel lucht na uitademing in de longen achterblijft
 - o Diffusiecapaciteit (DLco) * test om de beweging van zuurstof vanuit de luchtzakjes van de longen naar het bloed aan te tonen na inademing.
- * 6 minuten looptest * een test om vast te stellen wat de beste afstand is die de patiënt in 6 minuten kan afleggen.
- * Bloedtests om het aantal bloedcellen, de nierfunctie, de leverfunctie en tekenen van infectie te controleren.
- * Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd ondergaan een zwangerschapstest voordat zij aan het onderzoek kunnen deelnemen.

Bovendien wordt een uit 2 pagina's bestaande gezondheidsvragenlijst ingevuld.

De patiënt wordt gerandomiseerd voor het krijgen van pirfenidon of een placebo. Dit is een dubbelblind onderzoek, dus de arts noch de patiënt weet welke behandeling wordt gegeven. Als tijdens het onderzoek blijkt dat er zorgen zijn om de veiligheid van de patiënt bestaat de mogelijkheid om de onderzoeksbehandeling te deblinderen. De patiënt krijgt een flesje tabletten om mee naar huis te nemen en hem/haar wordt verteld om de dosis in de loop van de 4 weken te verhogen zoals aangegeven in de onderstaande tabel.

Behandelingsdag Aantal capsules

- 1-7 1 (driemaal daags met voedsel)
- 8-14 2 (driemaal daags met voedsel)
- 15 + 3 (driemaal daags met voedsel)

Maand 1-4

De patiënt komt gedurende de eerste 4 maanden elke maand terug naar het onderzoekscentrum. Hij/zij krijgt dan een nieuwe voorraad geneesmiddel en ondergaat een serie routinetests (gewichtsmeting, spirometrie, bloedtests). Tijdens het bezoek van maand 4 ontvangt u voldoende onderzoeksgeneesmiddel voor 2 maanden.

Maand 5

Een bloedonderzoek wordt uitgevoerd om de conditie van de lever te controleren. Dit bloedonderzoek kan worden uitgevoerd bij het onderzoekscentrum, bij de huisarts of in het lokale ziekenhuis.

Maand 6

Het bezoek in maand 6 is het laatste onderzoeksbezoek. De patiënt wordt nogmaals gevraagd om de gezondheidsvragenlijst in te vullen en ondergaat ook een aantal routinetests:

- * Meting van het gewicht
- * Longfunctietests (spirometrie, plethysmografie, diffusiecapaciteit)
- * Thoraxfoto
- * 6 minuten looptest
- * Bloedtests

Het is mogelijk dat er een thoraxfoto wordt gemaakt, maar alleen als dat voor de kliniek routinepraktijk is. Het volgende routine follow-upbezoek vindt plaats volgens de routinepraktijk. Als een patiënt zijn/haar toestemming wil intrekken of als de arts zijn/haar behandeling wil veranderen als gevolg van een verslechtering van het BOS, wordt hij/zij uit het onderzoek teruggetrokken en ondergaat vervolgens de tests van het bezoek na 6 maanden.

Patiënten die op het einde van de 6 maanden van het EPOS onderzoek open label pirfenidone wensen, krijgen een behandeling van 1 jaar aangeboden. Veiligheidsbloedtests zullen 1 maal per maand worden genomen gedurende de eerste 6 maanden van de open label behandeling en daarna 3-maandelijks. De bloedresultaten en alle spirometrie-metingen die worden genomen gedurende deze 1 jaar durende open label periode zullen worden ingezameld voor een veiligheidsanalyse.

Inschatting van belasting en risico

Ernstige bijwerkingen kunnen zijn: allergische reactie (zoals zwelling van gelaat, lippen en/of tong, ademhalingsproblemen of piepende ademhaling); reactie van de huid op zonlicht (blaarvorming en/of op veel plaatsen vervellen van de huid); tekenen van een infectie, zoals keelpijn, koorts, aften of griepachtige symptomen en tekenen van leverproblemen (geel worden van de ogen of de huid en donkerkleurige urine). Ernstige allergische reactie en ademhalingsproblemen komen niet vaak voor en kunnen optreden bij 1 op de 100 mensen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn onder meer: huidreacties, misselijkheid, vermoeidheid, diarree en indigestie of maagproblemen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen) zijn onder meer: keelinfecties, sinusitis (infectie van de sinus) of infectie van de luchtwegen die naar de longen gaat, blaasinfecties, gewichtsverlies, verlies van eetlust, slaapproblemen, duizeligheid, hoofdpijn, smaakveranderingen, opvliegers, kortademigheid, hoest, spierpijn, gevoelige gewrichten/gewrichtspijn en pijn op de borst.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):

* Bloedonderzoek kan een afname van het aantal witte bloedcellen aantonen

Contactpersonen

Publiek

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9 not applicable

Not applicable not applicable

DK

Wetenschappelijk

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9 not applicable

Not applicable not applicable

DK

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. Patienten > 18 jaar of ouder; 2. Azithromycine therapie van tenminste 4 weken voor aanvang van de studie. Azithromycine dosis van minimaal 250 mg/dag ten minste 3 keer per

week. ;3. Dubbele longtransplantatie is vereist.;4. Patiënten moeten minstens 6 maanden na transplantatie zijn en moeten na de transplantatie een gedocumenteerde base-lijn van FEV1 hebben (gemiddelde van de 2 hoogste waarden gemeten ten minste 3 weken na elkaar volgens ISHLT criteria);5. De patiënten moeten BOS-graad 1, BOS-graad 2 of BOS-graad 3 hebben.;6. Patiënten moeten een gedocumenteerde progressief ziektebeeld hebben, aangetoond door:

- Minimaal 3 FEV1 metingen in de laatste 6 maanden elk minstens 3 weken uit elkaar
- Een totale daling van ten minste 200 ml van de FEV1 in de laatste zes maanden
- Een gemiddelde daling van ten minste 50 ml in de laatste twee metingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met her- longtransplantatie of gecombineerde transplantatie (waaronder hart en longtransplantatie) Of enkele long ontvangers;2. Patiënten met elke ernstige comorbiditeit complicerende BOS die de prognose en het functionele niveau van de patiënt zou kunnen bepalen (bijvoorbeeld invasieve aspergillose, actieve kwaadaardige ziekte binnen de laatste 12 maanden (dwz ziektevrije sinds ten minste 12 maanden));3. FEV1 daling gerelateerd aan andere niet BOS oorzaken (bijvoorbeeld pneumothorax, bronchiale stenose, effusie, etc.);4. Screening ECG wijst QTc > 500 ms;5. Patiënten die op de Thorax CT bij binnenkomst nieuwe belangrijke bevindingen demonstreren die niet verenigbaar zijn met de BOS zoals interstitiële fibrose, consolidatie, optredens suggereren beperkende Allograft Syndroom (RAS) en acute pulmonale infecties als oorzaak van de achteruitgang van de longfunctie.;6.

Gedocumenteerde acute perivasculaire afwijzing hoger dan de gradatie A1 of bevindingen compatibel met antilichaam-gemedieerde afwijzing bij de laatste trans bronchiale biopsie uitgevoerd .;7. Zwangerschap of borstvoeding;8. Nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml / min berekend door de CKD-Epi formule).;9. Een van de volgende lever testcriteria boven de opgegeven limiet:

- Totaal bilirubine boven de bovengrens van het normale bereik (ULN), behalve bij patiënten met een overwegend niet-geconjugeerde hyperbilirubinemie (bijvoorbeeld het syndroom van Gilbert)

- Aspartaat of alanine aminotransferase (AST of ALT) > 3 × ULN

- Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child Pugh C);10. Bekende allergie of overgevoeligheid voor Pirfenidon;11. * Voortgaand gebruik of verwacht gebruik van bepaalde geneesmiddelen (krachtige remmers van CYP1A2, bijv. fluvoxamine of enoxacine of matige remmers van CYP1A2, zoals mexiletine, thiabendazol, orale anticonceptiva of fenylpropanolamine).

* Eerdere behandeling met pirfenidon na transplantatie ;12. Patiënten die het roken hervat na transplantatie.

13. Initiëring van een nieuwe bronchusverwijder therapie of behandeling met Montelukast binnen 4 weken voorafgaand aan de randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-01-2017
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Esbriet
Generieke naam:	Pirfenidon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2014-002022-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02262299

Register

CCMO

ID

NL50918.042.14