

Een gerandomiseerd open label fase 1b-onderzoek naar de veiligheid van de pirfenidon-oplossing voor inhalatie (AP01) bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (ATLAS-studie)

Gepubliceerd: 20-12-2018 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire doel is om de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met AP01 te evalueren. Deze studie zal ook het effect van AP01 op verschillende werkzaamheidsmaatregelen evalueren:* Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50041

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATLAS studie

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Idiopathische longfibrose (IPF), opbouw van littekenweefsel in de longen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Avalyn Pharma, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1b, Idiopathische pulmonale fibrose, Open label, Pirfenidon-oplossing voor inhalatie (AP01)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen AE*s
- * Verandering van pre-dosis naar post-dosis FEV1 na eerstedosis
- * Sterfgevallen die door behandeling zijn ontstaan
- * Tijdens de behandelingsperiode optredende veranderingen in klinische bevindingen bij laboratoriumonderzoek
- * Veranderingen in vitale functies

Secundaire uitkomstmaten

- * Verandering in % FVC ten opzichte van de uitgangswaarde
- * Verandering in de pulmonale diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) ten opzichte van de uitgangswaarde
- * Verandering in de scores voor patiëntgerapporteerde uitkomsten (PRO*s) ten opzichte van de uitgangswaarden
- * Verandering in de frequentie en ernst van hoest ten opzichte van de uitgangssituatie
- * Verandering in de mate van de fibrose en het volume van de longen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Idiopathische longfibrose (IPF) is een type longaandoening die resulteert in littekens (fibrose) van de longen door een onbekende reden. Na verloop van tijd wordt de littekenvorming erger en wordt het moeilijk om diep in te ademen en kunnen de longen niet genoeg zuurstof opnemen.

Momenteel is het onderzoeksmiddel (pirfenidon oplossing voor inhalatie) beschikbaar als behandeling voor idiopathische pulmonaire fibrose, die wordt gegeven in een capsule voor oraal gebruik. Studies hebben echter aangetoond dat het gebruik van oraal pirfenidon bij veel patiënten tot bijwerkingen leidt en in sommige gevallen houden deze bijwerkingen het gebruik van medicatie tegen. Een eerdere studie heeft aangetoond dat een enkele dosis AP01 tot 100 mg als een oplossing voor inhalatie veilig was en goed werd verdragen. Het heeft aangetoond dat meer pirfenidon werd geabsorbeerd in de longen wat kan leiden tot een betere werkzaamheid evenals een verlaging van het niveau van het studiemiddel dat werd opgenomen in het bloed wat resulteert in een vermindering van de bijwerkingen.

In deze studie willen we de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses testen. De resultaten van deze studie zullen ook worden gebruikt voor toekomstig onderzoek.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met AP01 te evalueren.

Deze studie zal ook het effect van AP01 op verschillende werkzaamheidsmaatregelen evalueren:

- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met AP01 wanneer dit één of twee keer per dag toegediend aan patiënten met IPF;
- * Een schatting maken van het behandelingseffect van AP01 50 mg eenmaal daags en 100 mg tweemaal daags bij absolute verandering in het percentage voorspelde FVC in patiënten met IPF;
- * Een schatting maken van het behandelingseffect van AP01 50 mg eenmaal daags en 100 mg tweemaal daags bij absolute verandering in het percentage voorspelde diffusie Capaciteit voor koolmonoxide (DLCO) bij patiënten met IPF;
- * Om de veiligheid en werkzaamheid van de dosering van 50 mg eenmaal daags versus 100 mg tweemaal daags te vergelijken om richtlijnen te geven over doseringsschema's voor toekomstige studies;
- * Een schatting te maken van het behandelingseffect van AP01 50 mg eenmaal

daags en 100 mg tweemaal daags bij verandering in de door patiënten gemelde resultaten (PRO's) en hoesten bij patiënten met IPF;

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd open-label onderzoek naar pirfenidon-oplossing voor inhalatie (AP01) 50 mg eenmaal daags of 100 mg tweemaal daags. Dit onderzoek bestaat uit twee delen.

Deel A (24 weken): De patiënten worden in een verhouding van 1:1 naar één van de twee behandelingsgroepen gerandomiseerd: 50 mg eenmaal daags of 100 mg tweemaal daags. Op dag 1 wordt de eerste dosis van het geneesmiddel in het ziekenhuistoegediend om te controleren of de luchtwegen het middel verdragen. Als er volgens de onderzoeksarts bij de toediening van de eerste dosis bij de patiënt sprake is van problemen met de verdraagbaarheid, wordt ook gekeken naar de reactie op een tweede dosis, die dan minstens 4 uur later wordt toegediend. De overige doses worden door de patiënt zelf buiten het ziekenhuis toegediend. De patiënten worden bij week 1 telefonisch beoordeeld en bij week 4, 8, 12, 16, 20 en 24 in het ziekenhuis. Patiënten die niet doorgaan naar deel B of die zich voorafgaand aan de beëindiging van het onderzoek uit het onderzoek terugtrekken, dienen terug te komen voor een bezoek in verband met deze vroegtijdige beëindiging. De veiligheidsgegevens bij week 4 van de eerste 20 patiënten worden beoordeeld door een Data and Safety Monitoring Board (DSMB) (veiligheidscommissie), die op basis van veiligheidsoverwegingen wijzigingen in de opzet van het onderzoek of beëindiging van het onderzoek kan voorstellen.

Deel B (48 weken): Patiënten die volgens de onderzoeker het doseringsschema voor de onderzoeksbehandeling en de onderzoeksprocedures hebben opgevolgd, worden doorgelaten naar deel B. Alle patiënten worden doorbehandeld volgens het doseringsschema waarnaar ze in deel A waren gerandomiseerd (50 mg eenmaal daags of 100 mg tweemaal daags). Als er wordt vastgesteld dat er vanuit het oogpunt van werkzaamheid of veiligheid superioriteit geldt voor een van de twee doseringsschema's, kan er in deel B op één doseringsschema worden overgegaan. Alle patiënten die deelnemen aan deel B worden dan behandeld volgens het geselecteerde doseringsschema. Bij patiënten die al aan deel B deelnemen, wordt er op het geselecteerde doseringsschema overgegaan ten tijde van de vaststelling van superioriteit. De patiënten worden maandelijks telefonisch beoordeeld en driemaandelijks in het ziekenhuis. Alle patiënten die op de onderzoeksbezoeken van deel B zijn geweest, komen 28 dagen na hun bezoek in verband met de beëindiging van het onderzoek terug voor een follow-upbezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit deel A en deel B. Deel A duurt 24 weken (ongeveer 6 maanden). Deel B duurt 48 weken (ongeveer 1 jaar). Patiënten worden toegewezen aan een van de volgende behandelingen: > 50 mg AP01 eenmaal daags; > 100 mg AP01 tweemaal daags

(met tenminste 4 uur tussen de eerste en tweede dosis).

Inschatting van belasting en risico

Zie tabel 5 en 6 in het protocol (schema van beoordelingen) op pagina 40-42 voor meer informatie.

Het onderzoek is verdeeld in twee delen, deel A en B. Deel A duurt 24 weken (ongeveer 6 maanden). Patienten worden in deze periode gevraagd om elke vier weken naar het ziekenhuis te komen. Deel B duurt 48 weken (ongeveer 1 jaar). Patienten worden in deze periode gevraagd om elke 12 weken naar het ziekenhuis te komen en worden elke maand telefonisch benaderd.

De eerste twee visites (screening en visite 2) duren ongeveer 3-4 uur. alle overige visites duren ongeveer 1-2.5 uur.

Tijdens deze bezoeken zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- Demografische en medische geschiedenis (1 keer)
- Lichamelijk onderzoek, vitale functies (13 keer)
- ECG (1 keer)
- CT-scans van de longen (2 keer)
- Vragenlijsten: Hoest VAS, KBILD en LCQ (12 keer)
- Bloed- en urinetests (13 keer)
- Sperometrie testen (inclusief diffusiecapaciteit (DLCO) test (5 keer extra voor dit onderzoek)
- Patienten worden gevraagd om 24 uur een hoestmonitor te dragen (3 keer tijdens deze studie) en gedurende deze periode een dagboek bij te houden.
- Zwangerschapstesten bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (12 keer)
- Vrouwelijke patiënten: borstvoeding is niet toegestaan. Doeltreffende anticonceptiemethoden moeten worden gebruikt vanaf het moment van ondertekening van de ICF, gedurende de gehele studie en gedurende 30 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, zijn beschreven in de IB, patiëntinformatiebrief en in sectie E9.

Momenteel is het onderzoeksmiddel (pirfenidon) beschikbaar als behandeling voor idiopathische pulmonaire fibrose, die wordt gegeven in een capsule voor oraal gebruik. Studies hebben echter aangetoond dat het gebruik van oraal pirfenidon bij veel patiënten tot bijwerkingen leidt en in sommige gevallen houden deze bijwerkingen het gebruik van medicatie tegen. Een eerdere studie heeft aangetoond dat een enkele dosis tot 100 mg / ml als een oplossing voor inhalatie veilig was en goed werd verdragen. Inhalatie zorgt voor hogere niveaus van het onderzoeksmiddel in de longen en lagere niveaus in het bloed, wat de werkzaamheid kan verbeteren en bijwerkingen kan verminderen. In deze studie willen we de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses testen. De resultaten van deze studie zullen ook worden gebruikt voor

toekomstig onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Avalyn Pharma, Inc.

Pike Street, Suite 1500 701
Seattle, WA 98101
US

Wetenschappelijk

Avalyn Pharma, Inc.

Pike Street, Suite 1500 701
Seattle, WA 98101
US

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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van tenminste 40 jaar bij screening
2. Komt niet in aanmerking voor oraal pirfenidon en nintedanib vanwege het nationale formulairum; beperkingen OF intolerant voor of niet bereid om oraal pirfenidon en nintedanib te starten, indien eerder aangeboden;

3. Klinische symptomen consistent met IPF van * 12 maanden (met of zonder IPF-diagnose)
4. Diagnose van IPF, gedefinieerd als het eerste geval waarin een patiënt werd geïnformeerd over het hebben van IPF, niet meer dan 60 maanden vóór randomisatie;

Patiënten die een IPF-diagnose * 1 jaar hebben gehad, moeten aan de volgende criteria voldoen:

- HRCT en / of chirurgische longbiopsie bevindingen consistent met UIP. Als er geen honingraat aanwezig is op de HRCT, moet een of beide van de volgende criteria aanwezig zijn:

* Ziekteprogressie sinds diagnose door HRCT en / of

* Een absoluut verlies van FVC * 5% procent voorspeld in de afgelopen 12 maanden, Patiënten die het afgelopen jaar IPF-diagnose hebben gehad, moeten aan de volgende criteria voldoen:

- Diagnose van gebruikelijke interstitiële pneumonie (UIP) of IPF door HRCT (HRCT moet uitgevoerd worden binnen 12 maanden voorafgaand aan screening) en / of chirurgische longbiopsie

5. Omvang van fibrotische veranderingen (honingraatvorming, reticulaire veranderingen) groter dan de mate van emfyseem op HRCT-scan, bevestigd door centrale beoordeling;

6. Geen kenmerken die een alternatieve diagnose ondersteunen op het gebied van transbronchiale biopsie, BAL of chirurgische longbiopsie, indien uitgevoerd;

7. 40% * FVC * 90% voorspeld bij Screening op basis van Global Lung Initiative12-vergelijkingen. De eerste 20 gerandomiseerde patiënten moeten FVC * 50% voorspeld hebben. Nadat de eerste 20 patiënten zijn gerandomiseerd, mogen patiënten met FVC 40% - 50% voorspeld worden gerandomiseerd in de onderzoek, maar randomisatie voor deze patiënten zal worden afgetopt op 20;

8. Verandering in FVC (gemeten in liters) tussen Screening en Dag 1 (pre-dosismeting) moet een <10% relatief verschil zijn;

9. 30 *% DLCO * 90% bij screening;

10. Naar de mening van de onderzoeker geen aanwijzingen voor een verbetering van de ernst van de IPF in het voorgaande jaar;

11. FEV1 / FVC * 70%;

12. In staat zijn om een informatiebrief en toestemmingsformulier te begrijpen en te ondertekenen;

13. In staat zijn om het belang van therapietrouw en studieprotocol te begrijpen en bereid zijn om tijdens het onderzoek alle studievereisten, inclusief de bijbehorende medicatiebeperkingen, op te volgen;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Significante klinische verslechtering van IPF tussen Screening en Dag 1, naar de mening van de onderzoeker;

2. Geen geschikte kandidaat voor inclusie of het is onwaarschijnlijk dat de kandidaat bereid is om aan de eisen van dit onderzoek te voldoen naar de mening van de onderzoeker;
3. Voorgeschiedenis van acute IPF-exacerbatie waarvoor ziekenhuisopname in de laatste drie maanden nodig was;
4. Voorgeschiedenis van klinisch significante omgevingsfactoren waarvan bekend is dat deze pulmonaire fibrose veroorzaakt, inclusief maar niet beperkt tot geneesmiddelen (zoals amiodaron), asbest, beryllium, bestraling en als huisdier gehouden vogels;
5. Bekende verklaring voor interstitiële longziekte, inclusief maar niet beperkt tot bestraling, geneesmiddeltoxiciteit, sarcoïdose, overgevoeligheidspneumonitis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, menselijk immunodeficiëntie-virus, virale hepatitis en kanker;
6. Klinische diagnose van een bindweefselaandoening, inclusief maar niet beperkt tot sclerodermie, polymyositis / dermatomyositis, systemische lupus erythematosus en reumatoïde artritis;
7. Huidige diagnose van astma of chronische obstructieve longziekte;
8. Klinisch bewijs van actieve infectie, inclusief maar niet beperkt tot bronchitis, pneumonie, sinusitis, urineweginfectie of cellulitis;
9. Vrouwen met een positieve zwangerschapstest tijdens Screening of die momenteel borstvoeding geven
10. Elke anamnese van maligniteit die waarschijnlijk resulteert in een significante invaliditeit of waarschijnlijk een significante medische of chirurgische interventie vereist binnen de komende 6 maanden. Dit omvat geen kleine chirurgische procedures voor gelokaliseerde kanker (b.v. basaalcelcarcinoom);
11. Elke andere aandoening dan IPF die, naar de mening van de onderzoeker, waarschijnlijk resulteert in de dood van de patiënt binnen de komende 6 maanden;
12. Voorgeschiedenis van ernstige leverinsufficiëntie of terminale leverziekte of ALT of AST groter dan 5 maal de bovengrens van normaal bij Screening;
13. Voorgeschiedenis van terminale nierziekte die dialyse vereist
14. Deelname aan een klinische studie met toediening van een onderzoeksmiddel binnen de laatste 30 dagen, of vijf halfwaardetijden van het eerder toegediende onderzoeksmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-08-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pirfenidone Solution for Inhalation
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2020

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
Ander register	ACTRN12618001838202p
EudraCT	EUCTR2018-003388-75-NL
CCMO	NL68352.100.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-07-2021

Datum resultaten gemeld: 16-08-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900