

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2a-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van atuliflapon eenmaal daags oraal toegediend gedurende twaalf weken aan volwassenen met matige tot ernstige onbeheerste astma

Gepubliceerd: 23-05-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509243-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling:- Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van Atuliflapon 250 mg q.d. vergeleken met placebo, bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53653

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FLASH

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Astma, Atuliflapon, Dubbelblind, Placebogecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- tijd tot eerste CompEx-astmavorval

Secundaire uitkomstmaten

Secondair eindpunt:

- samenvattende meting op populatieniveau en strategie voor gelijktijdige voorvallen zijn hetzelfde als voor de primaire doelstellingen

Verdere eindpunten: verandering van baseline in:

- pre-BD FEV1: baseline, week 4 en week 12
- SGRQ: baseline, week 4 en week 12
- ACQ-6: baseline, week 4, week 8, week 12 en gemiddelde over de behandelperiode van 12 weken
- gemiddelde ochtend- en gemiddelde avond-PEF: baseline, Week 4, Week 8, Week 12 en het gemiddelde over de behandelperiode van 12 weken
- dagelijkse astma symptoom score (totaal, overdag en nacht): baseline, week 4, week 8, week 12, en het gemiddelde over de behandelperiode

van 12 weken

- tijd tot eerste ernstige astma-exacerbatie
- gebeurtenisstatus (CompEx Astma-gebeurtenis ja/nee)

PK eindpunten:

- AZD5718 plasmaconcentraties en PK-parameters
- AZD5718 plasmaconcentraties: pre-dosis monsters bij baseline, week 4 en week

12

Veiligheids eindpunten

- veiligheids- en verdraagbaarheidsevaluaties met behulp van AE's, metingen

van vitale functies, klinische laboratoriumbeoordelingen, ECG, en

C-SSRS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atuliflapon (eerder geïdentificeerd als AZD5718) is een orale selectieve 5-lipoxygenase-activerend eiwit (FLAP)-remmer die wordt ontwikkeld voor de behandeling van coronaire hartziekte, chronische nierziekte en nu ook voor astma. Remming van de FLAP-activiteit vermindert de productie van pro-inflammatoire en vasoactieve leukotriënen door leukocyten. Er wordt verondersteld dat AZD5718 de status van astmaziekte verbetert bij deelnemers met verhoogde activiteit van de leukotriënenroute, door het verminderen van symptomen en de frequentie van astma-exacerbaties, als gevolg van een vermindering in ontsteking en verbeteringen in fysiologische metingen van de longfunctie, waardoor de kwaliteit van leven van astmapatiënten verbetert.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509243-27-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van Atuliflapon 250 mg q.d. vergeleken met placebo, bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige onbeheerste astma en hoog uLTE4

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van een optimale uLTE4-drempel voor klinische werkzaamheid van AZD5718 250 mg q.d. vergeleken met placebo, bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige onbeheerste astma
- Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van Atuliflapon 250mg q.d. vergeleken met placebo, bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige onbeheerste astma en hoog uLTE4 bij de screening (bezoek 0 of bezoek 1)

Om het volgende verder te beoordelen:

- Klinische werkzaamheid van Atuliflapon vergeleken met placebo bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige onbeheerste astma en hoog uLTE4
- Klinische werkzaamheid van Atuliflapon 250 mg QD vergeleken met placebo bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige onbeheerste astma

Het beoordelen van de PK van AZD5718 bij:

- deelnemers in een lead-in PK-cohort, na dosering van 1 dag en 14 dagen (AZD5718 250 mg QD)
- alle deelnemers (monsters voorafgaand aan de dosering) na 4 weken en 12 weken dosering (deel 1)

Veiligheid:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD5718 bij volwassen deelnemers met matige tot ernstige onbeheerste astma

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van Atuliflapon, eenmaal daags oraal toegediend gedurende een behandelperiode van 12 weken aan volwassen deelnemers met astma. De ingeschreven patiënten krijgen een lage dosis ICS-LABA of een middelhoge tot hoge dosis ICS met of zonder LABA-achtergrondbehandeling en waren niet onder controle op basis van hun voorgeschiedenis van exacerbaties en het controleniveau van de astmasymptomen. Voor het doel van deze studie beschrijven we de populatie als deelnemers met matig tot ernstig ongecontroleerd astma.

Het onderzoek zal worden geïnitieerd door een leidend PK-cohort om de PK van 250 mg Atuliflapon te bevestigen bij deelnemers met astma na 14 dagen behandeling. Deelnemers aan Deel 1 komen pas in de inlooperperiode terecht nadat

de PK bij deelnemers met astma is bevestigd door het Lead-in PK Cohort. Wereldwijd worden ongeveer 666 deelnemers gerandomiseerd, waaronder 18 deelnemers aan het Lead-in PK Cohort en 648 deelnemers aan Deel 1 van het onderzoek.

In het Lead-in PK-cohort worden ongeveer 18 deelnemers gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar een behandeling van 14 dagen met 250 mg Atuliflapon QD of placebo. Dit cohort zal de behandeling na 14 dagen (± 1 dag) niet voortzetten en zal niet worden opgenomen in de werkzaamheidsanalyse. De rekrutering voor dit cohort is voltooid vanaf CSP Amendement 3.

De randomisatie in deel 1 zal worden gestratificeerd per geografische regio (Midden- en Oost-Europa, West-Europa, Azië, Noord-Amerika en de rest van de wereld) en per uLTE4-niveau bij screening (bezoek 1).

Een vooraf gedefinieerd drempelniveau voor uLTE4-high werd ingesteld op 150 pg/mg creatinine, wat ongeveer overeenkomt met het 75e percentiel van de verdeling van uLTE4-waarden bij patiënten met matig tot ernstig astma (gegevens beschikbaar, het observationele NOVELTY-onderzoek). Gebaseerd op de creatinine-genormaliseerde uLTE4-waarden van de eerste 100 deelnemers die voldeden aan de inclusiecriteria van deel 1 Pre-screening (gegevens werden verzameld totdat pre-screening werd verwijderd vanaf CSP Amendement 3), zal de vooraf gedefinieerde drempel voor uLTE4-high worden bevestigd en de drempels voor stratificatieniveaus zullen vervolgens dienovereenkomstig worden aangepast aan het 50e en 75e percentiel van de creatinine-genormaliseerde uLTE4-verdeling van de 100 deelnemers.

In deel 1 van het onderzoek worden ongeveer 648 deelnemers bij screening (bezoek 1) gestratificeerd als uLTE4-hoog of uLTE4-laag en 1:1 gerandomiseerd naar Atuliflapon 250 mg eenmaal daags of placebo. Urine LTE4-hoog omvat deelnemers met uLTE4 volgens de aangepaste, vooraf gedefinieerde drempels hieronder:

- uLTE4 $\geq$ 75e percentiel (ongeveer 25% van het totale aantal deelnemers in deel 1).
- uLTE4 $\geq$ 50e percentiel tot $<$ 75e percentiel (ongeveer 25% van het totale aantal deelnemers in deel 1).

Urine LTE4-laag omvat deelnemers met uLTE4 $<$ 50e percentiel (ongeveer 50% van het totale aantal deelnemers in Deel 1).

Er wordt een gebeurtenisgestuurde tussentijdse analyse (IA) uitgevoerd zodra 30 deelnemers met ten minste 1 CompEx-evenement zijn geobserveerd in de uLTE4-high-groep. Dit komt overeen met ongeveer 40% van de uLTE4-hoge deelnemers in Deel 1 die een behandeling van 12 weken hebben voltooid (ervan uitgaande dat de frequentie van CompEx Astma-voorvallen over 12 weken bij placebo 0,3 is). De IA kan echter op elk moment worden geactiveerd als de frequentie van geblindeerde gebeurtenissen lager is dan verwacht.

Er zal een PD-deelonderzoek worden uitgevoerd bij een subgroep van deelnemers. Het doel van het PD-subonderzoek is om in totaal ongeveer 10 deelnemers te rekruteren die Atuliflapon 250 mg gebruiken en ongeveer 10 deelnemers die placebo krijgen (dwz over de uLTE4-stratificaties heen). Als onderdeel van dit

deelonderzoek zullen aanvullende PD-monsters worden verzameld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte deelnemers met matige tot ernstige onbeheerste astma worden gerandomiseerd naar 1 van de 2 afzonderlijke behandelingsgroepen. In het lead-in PK-cohort en deel 1 van het onderzoek worden deelnemers gerandomiseerd naar AZD5718 250 mg q.d. of placebo. De duur van het onderzoek zal variëren, afhankelijk van het deel waarnaar deelnemers worden gerandomiseerd: • Lead-in PK-cohort: de totale onderzoeksperiode duurt ongeveer 7 weken: een screeningsperiode van maximaal 28 dagen, een 2 weken durende behandelingsperiode en een 1 week durende opvolging. • Deel 1: de totale onderzoeksperiode duurt ongeveer 19 weken: een 2 weken durende screeningsperiode (exclusief bezoek 0), een 4 weken durende inlooperperiode, een 12 weken durende behandelingsperiode en een 1 week durende opvolging.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen de proefpersonen ongeveer 7 keer naar het centrum komen (1 bezoek zal via telefoon of videobellen plaatsvinden)

De studiebelasting omvat:

- Bloedafname
- Urinetest voor zwangerschap voor vrouwen
- ECG
- Lichamelijk onderzoek
- Diverse interviews en vragenlijsten
- COVID-19 PCR test
- Bijhouden digitaal dagboek
- Spirometrie test

De proefpersoon kan lichamelijk of psychisch ongemak ondervinden aan de bovengenoemde testen, procedures en vragenlijsten.

De proefpersoon kan mogelijk bijwerkingen krijgen van de studiemedicatie.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Kvarnbergagatan 12
Södertälje 151 36
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Kvarnbergagatan 12
Södertälje 151 36
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel 1 en deel 2 Algemene inclusiecriteria voor deel 1 en deel 2 10. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven 11. Ondertekend en gedateerd optioneel ICF over genetisch onderzoek, voorafgaand aan het verzamelen van monsters voor optioneel genetisch onderzoek 12. Deelnemer is bereid en in staat om studieprocedures en beperkingen te volgen. 13. Deelnemer moet op het moment van ondertekening van het ICF tussen 18 en 80 jaar oud zijn. 14. Lichaamsgewicht 50 - 120 kg en body mass index (BMI) 18-32kg/m². 15. Gedocumenteerd door een arts gediagnosticeerd astma ≥ 12 maanden voorafgaand aan Bezoek 1. 16. In staat om acceptabele longfunctietesten uit te voeren voor FEV1 volgens ATS/ERS 2019 aanvaardbaarheidscriteria. 17. Gedocumenteerd bewijs van astma zoals aangetoond door: * Post-BD omkeerbaarheid van FEV1 $\geq 12\%$ en ≥ 200 binnen 5 jaar voorafgaand aan Bezoek 1, of bij Bezoek 1, of * PEF gemiddelde dagelijkse variabiliteit $> 10\%$ over een periode van 2 weken binnen 5 jaar voorafgaand aan Bezoek 1, of * Variabiliteit van FEV1 $> 12\%$ en 200 ml tussen twee klinische bezoeken binnen 5 jaar voorafgaand aan Bezoek 1, of * Positieve provocatietest methacholine binnen 5 jaar voorafgaand aan Bezoek 1. Een positief resultaat wordt gedefinieerd als een PC20 ≤ 8 mg/ml. 18. Ochtend pre-BD FEV1 tussen $\geq 40\%$ en $\leq 80\%$ voorspeld bij bezoek 1. 19. Gedocumenteerde geschiedenis van ≥ 1 ernstige astma-exacerbatie binnen 3 jaar voorafgaand aan Bezoek 1. 20. Behandeld met lage dosis ICS-LABA of middelhoge dosis ICS

(volgens GINA 2021 ICS equivalentietabel - Bijlage C) alleen of in combinatie met LABA in een stabiele dosis voor ten minste 3 maanden voorafgaand aan Bezoek 1. (De ICS kan worden opgenomen in een ICS-LABA vast dosiscombinatieproduct). * Behandeling met aanvullende astmacontroletherapieën (bijv. LAMA) in een stabiele dosis ≥ 3 maanden voorafgaand aan Bezoek 1 is toegestaan. (Behandeling met LTRA's of 5-LO-remmers is niet toegestaan. 21. Een ACQ-6-score $\geq 1,5$ bij Bezoek 1 en bij Bezoek 3. 22. In staat en bereid om te voldoen aan de vereisten van het protocol, inclusief het vermogen om: lezen, schrijven, vloeiend zijn in de vertaalde taal van alle vragenlijsten voor deelnemers gebruikt op locatie, en gebruik elektronische apparaten, bijv. eCOA-apparaat en spirometrie. 28. Ten minste 80% naleving van gebruikelijke astma-achtergrondmedicatie tijdens inlooperperiode (van bezoek 2 tot bezoek 3) op basis van de dagelijkse astma-ePRO's. 29. Minimaal 80% naleving van dagelijkse eCOA-beoordelingen. 24. Voor vrouwelijke deelnemers, een negatieve serumzwangerschapstest. 25. Het gebruik van anticonceptie door vrouwelijke deelnemers moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken. Daar zijn geen beperkingen voor mannelijke deelnemers of hun vrouwelijke partners.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een ernstige astma-exacerbatie binnen 8 weken na randomisatie. 2. Een positieve nucleïnezuurtest (bijv. RT-PCR) bij bezoek 1 of bij bezoek 3 voor SARS-CoV-2, het virus dat verantwoordelijk is voor COVID-19. 3. Deelnemers met een significante COVID-19-ziekte binnen 6 maanden na inschrijving: * Deelnemers met een diagnose van COVID-19-pneumonie op basis van radiologische beoordeling. * Deelnemers met de diagnose COVID-19 die ziekenhuisopname en/of zuurstofsuppletie therapie nodig hebben. 4. Klinisch belangrijke longziekte anders dan astma, bijv. actieve longinfectie, COPD, bronchiectasie, longfibrose, cystische fibrose, hypoventilatiesyndroom geassocieerd met obesitas, longkanker, voorgeschiedenis of geplande longlobectomie, alfa-1 antitrypsinedeficiëntie, primaire ciliaire dyskinesie, Churg-Strauss-syndroom, allergische bronchopulmonale aspergillose en hyper-eosinofiel syndroom. 6. Elke aandoening, inclusief, maar niet beperkt tot, cardiovasculaire, gastro-intestinale, lever-, nier-, neurologisch, musculoskeletaal, infectieus, endocrien, metabool, hematologisch, psychiatrische of ernstige lichamelijke beperking die naar het oordeel van de onderzoeker: * de veiligheid van de deelnemer kan beïnvloeden tijdens het onderzoek. * De bevindingen van het onderzoek of de interpretatie beïnvloeden. * Het vermogen van de deelnemer om de volledige duur van het onderzoek te voltooien belemmeren. 7. Elke klinisch significante hartziekte: * Acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct, instabiele angina), coronaire interventie met percutane coronaire interventie/coronaire bypass-operatie of beroerte binnen 6 maanden. * Hartfalen NYHA II-IV. * Onbehandeld hooggradig atrioventriculair blok ($\geq$

3:1-geleidingssnelheid/graad III-blok)/ significante disfunctie/pauze van de sinusknoop of therapie die tachyarritmie vereist. * Geschiedenis of familiegeschiedenis van lang QT-syndroom. * Geschiedenis van QT-verlenging geassocieerd met andere medicijnen waarvoor stopzetting van die medicatie nodig was. * Hypertrofische cardiomyopathie of klinisch significante hartklepaandoening. * Beroerte binnen 3 maanden na Bezoek 1. 8. Geschiedenis van ernstige nierziekte (CKD stadium 4 of 5) of geschiedenis van creatinineklaring $< 30 \text{ ml/min} \times \text{m}^2$ berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-vergelijking. 9. Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). 10. Eerdere hepatotoxiciteit gerelateerd aan zileuton of LTRA's (bijv. montelukast) 11. Deelnemers met een recente voorgeschiedenis van, of die een positieve test hebben op, infectieuze hepatitis of onverklaarbare geelzucht, of deelnemers die zijn behandeld voor hepatitis B, hepatitis C of hiv. Voor de hepatitis B-test (HbsAg, anti-HBs en anti-HBc), een van de volgende: zou de deelnemer uitsluiten van het onderzoek: * Deelnemers positief voor HbsAg. * Deelnemers positief voor anti-HBc. 12. Bewijs van actieve of onbehandelde latente tbc: * Positieve IGRA of herhaalde onbepaalde IGRA's, geen bewijs van actieve TB en onbehandeld voor LTBI, niet in staat te worden behandeld voor, of behandeling van LTBI af te wijzen. * Deelnemers die bij bezoek 1 nieuw gediagnosticeerd zijn met LTBI, kunnen in aanmerking komen voor herscreening als ze vo*o*r herscreening een volledige behandelingskuur voor LTBI hebben voltooid in overeenstemming met de aanbevolen behandelrichtlijnen. In deze situatie is een herhaalde IGRA-test niet nodig na voltooiing van de behandeling voor LTBI. * Deelnemers met een onbepaalde IGRA dienen een herhalingstest te ondergaan en indien nog onbepaald, mogen ze pas worden ingeschreven na behandeling voor LTBI. 13. Alle andere klinisch relevante abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek of laboratorium testen inclusief hematologie, coagulatie, serumchemie, urineonderzoek of ECG tussen Bezoek 1 en Bezoek 3 (randomisatie), die, naar het oordeel van de onderzoeker of medisch monitor, de veiligheid van de deelnemer aan het onderzoek in gevaar kan brengen of interfereren met evaluatie van de onderzoeksinterventie. Abnormale bevindingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot: * ALT of AST $\geq 2 \times \text{ULN}$. * TBL $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ (tenzij door de ziekte van Gilbert). * Bewijs van chronische leverziekte. * Abnormale vitale functies, na 5 minuten rust in rugligging of zittende positie (bevestigd door e*e*n gecontroleerde meting), gedefinieerd als een van de volgende: o SBP $< 80 \text{ mmHg}$ of $\geq 150 \text{ mmHg}$. o DBP $< 50 \text{ mmHg}$ of $\geq 95 \text{ mmHg}$. o Puls < 45 of > 100 slagen per minuut. * Tekenen van longoedeem of volumeoverbelasting. * Alle klinisch significante ritme-, geleidings- of morfologische afwijkingen in het ECG, inclusief maar niet beperkt tot QTcF $> 450 \text{ ms}$. 34. Rokers met een rookgeschiedenis van < 10 pakjaren of gebruikers van vpen of e-sigaretten, moeten ten minste 6 maanden voorafgaand aan Bezoek 1 zijn gestopt Raadpleeg het protocol voor de volledige lijst met exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2023
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Atuliflapon
Generieke naam:	Atuliflapon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
CTIS	CTIS2023-509243-27-00
EudraCT	EUCTR2021-003338-35-NL
CCMO	NL80393.028.22