

Zephyrus II: Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van pamrevlumab bij proefpersonen met idiopathische longfibrose (IPF)

Gepubliceerd: 04-06-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het algemene doel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van pamrevlumab bij proefpersonen met idiopathische longfibrose, vergeleken met placebo.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54236

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie in patiënten met idiopathische longfibrose

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

fibroserende interstitiële pneumonie, littekenweefsel bij de longblaasjes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: FibroGen, Inc.

Overige ondersteuning: It is funded by the Fibrogen Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Verandering in FVC (l) ten opzichte van de uitgangswaarde in week 48

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Tijd tot ziekteprogressie, gedefinieerd als afname $\geq 10\%$ in absoluut percentage van de voorspelde waarde voor FVC (FVCpp) of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet
2. Verandering in volume van kwantitatieve longfibrose (QLF) ten opzichte van de uitgangswaarde in week 48
3. Tijd tot eender welke component van het klinische samengestelde eindpunt, naargelang wat zich het eerst voordoet: acute exacerbatie van IPF, respiratoire ziekenhuisopname of overlijden
4. Tijd tot de eerste acute IPF-exacerbatie tijdens het onderzoek
5. Tijd tot totale mortaliteit tijdens het onderzoek
6. Tijd tot eerste respiratoire hospitalisatie tijdens het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-multicenteronderzoek ter beoordeling van de doeltreffendheid en veiligheid van pamrevlumab bij proefpersonen met idiopathische longfibrose (IPF). Proefpersonen die eerder behandeld zijn met goedgekeurde IPF-behandelingen (d.w.z. nintedanib of pirfenidon; tenzij geen behandeling beschikbaar is in het gastland) kunnen in aanmerking komen voor screening, op voorwaarde dat de proefpersoon momenteel geen behandeling ondergaat met een goedgekeurde IPF-behandeling.

Dosis en toedieningswijze:

Hoofdfase (dubbelblind, placebogecontroleerd):

Pamrevlumab of placebo, 30 mg/kg, i.v., dag 1 en om de 3 weken daarna, met de laatste dosis tot week 48, voor in totaal 17 infusies .

Optionele, open-label verlengingsfase (OLE-fase) van pamrevlumab:

Pamrevlumab (30 mg/kg) om de 3 weken.

Andere belangrijke informatie:

Andere medicatie en behandelingen die bedoeld zijn voor behandeling van IPF, anders dan goedgekeurde IPF-behandelingen (pirfenidon of nintedanib), zijn tijdens het onderzoek niet toegestaan, behalve bepaalde in het protocol gespecificeerde uitzonderingen.

Het onderzoeksgeneesmiddel mag niet worden toegediend aan proefpersonen met een voorgeschiedenis van allergische of anafylactische reactie op menselijke, vermenselijkte of chimerische monoklonale antilichamen of op een bestanddeel van de hulpstof.

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van pamrevlumab bij proefpersonen met idiopathische longfibrose, vergeleken met placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-multicenteronderzoek ter beoordeling van de doeltreffendheid en veiligheid van pamrevlumab bij proefpersonen met idiopathische longfibrose (IPF) in een periode van 52 weken.

Proefpersonen die eerder behandeld zijn met goedgekeurde IPF-behandelingen (d.w.z. nintedanib of pirfenidon; tenzij geen behandeling beschikbaar is in het gastland) kunnen in aanmerking komen voor screening, op voorwaarde dat de

proefpersoon momenteel geen behandeling ondergaat met een goedgekeurde IPF-behandeling.

OPMERKING: Geen proefpersoon dient te stoppen met een goedgekeurde IPF-behandeling voor het doel van deelname aan dit onderzoek.

Er zullen ongeveer 340 in aanmerking komende proefpersonen in een verhouding 1:1 worden gerandomiseerd naar respectievelijk groep A of B:

Groep A: pamrevlumab, 30 mg/kg IV, dag 1 en om de 3 weken daarna

Groep B: Passende placebo IV, dag 1 en om de 3 weken daarna

De randomisatie wordt gestratificeerd per GAP-fase (I, II, III), afgeleid van GAP-scores die tijdens screening worden verkregen.

Het onderzoek bestaat uit de volgende onderzoeksfasen:

- Hoofdfase (dubbelblind, placebogecontroleerd):
 - o Screeningperiode: tot 6 weken
 - o Behandelingsperiode: 48 weken
- Opvolgingsperiode/definitieve beoordeling:
 - o 4 weken (week 52 [+7 dagen])
- Optionele, open-label verlengingsfase (OLE) met pamrevlumab:
 - o Toegang tot pamrevlumab is beschikbaar tot de laatste proefpersoon week 48 van de behandeling in de OLE-fase heeft afgerond, pamrevlumab in de handel verkrijgbaar is voor de indicatie IPF of de sponsor besluit om de OLV-fase te beëindigen, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet.
- Vervolgperiode/laatste veiligheidsbeoordelingen:
 - o 28 dagen na de laatste dosis
 - o 60 dagen na de laatste dosis: telefonisch vervolgesprek, voor een laatste veiligheidsbeoordeling

De bedoeling van dit onderzoek is het beoordelen van het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van pamrevlumab als monotherapie bij proefpersonen met IPF die eerder zijn behandeld met een goedgekeurde behandeling, maar die de behandeling hebben stopgezet (mogelijke redenen voor stopzetting van goedgekeurde behandeling zijn inclusief maar zijn niet beperkt tot intolerantie of ziekteprogressie), tenzij er geen behandeling beschikbaar is in het gastland.

Tijdens de behandelingsperiode is gelijktijdige toediening van een goedgekeurde IPF-behandeling (d.w.z. pirfenidon of nintedanib) aanvaardbaar indien klinisch geïndiceerd naar het oordeel van de onderzoeker, na beoordeling van de mogelijke risico's/voordelen van een dergelijke combinatie met de geblindeerde onderzoeksbehandeling. Aangezien proefpersonen de behandeling met een goedgekeurde IPF-behandeling hebben geprobeerd en gestopt, of aangezien er geen dergelijke behandeling beschikbaar is, wordt het niet verwacht dat veel patiënten de behandeling met een goedgekeurde IPF-behandeling tijdens dit onderzoek zullen hervatten.

Proefpersonen die om welke reden dan ook stoppen met de onderzoeksbehandeling, moeten worden aangemoedigd om in het onderzoek te blijven en worden gevolgd

voor alle onderzoeksbezoeken en -beoordelingen.

De volgende beoordelingen worden centraal uitgevoerd:

- Longfunctietesten (PFT*s) en hoge resolutie computertomografie (HRCT).
- Acute IPF-exacerbaties en respiratoire ziekenhuisopnames.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hoofdfase (dubbelblind, placebogecontroleerd): Groep A: pamrevlumab, 30 mg/kg IV, dag 1 en om de 3 weken daarna (17 infusies in totaal) Groep B: Passende placebo IV, dag 1 en om de 3 weken daarna (17 infusies in totaal) Optionele, open-label verlengingsfase (OLV-fase) van pamrevlumab: Pamrevlumab (30 mg/kg) om de 3 weken

Inschatting van belasting en risico

Veiligheidsbeoordelingen:

Bijwerkingen (waaronder ernstige bijwerkingen), klinische laboratoriumwaarden, vitale functies, immunogeniciteit (vorming van humaan anti-humaan antilichaam [HAHA]), en overgevoeligheds-/anafylactische reacties.

Contactpersonen

Publiek

FibroGen, Inc.

Illinois Street 409
San Francisco 94158
US

Wetenschappelijk

FibroGen, Inc.

Illinois Street 409
San Francisco 94158
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria:

1. Leeftijd van 40 tot en met 85 jaar, aan het begin van de screening.
2. Diagnose van IPF, zoals gedefinieerd door de ATS/ERS/JRS/ALAT-richtlijnen (Raghu 2018).
3. IPF-diagnose in de afgelopen 7 jaar met het begin ervan gedefinieerd als de datum van de eerste in de medische voorgeschiedenis opgetekende diagnose van IPF via HRCT en/of operatieve biopsie (SLB) of ander weefselmonster (bijv. cryobiopsie).
4. Interstitiële longfibrose gedefinieerd door HRCT-scan bij screening, met bewijs van $\geq 10\%$ tot $< 50\%$ parenchymale fibrose (reticulatie) en $< 25\%$ honingraat, in de hele long. OPMERKING: dit moet voorafgaand aan randomisatie worden bevestigd door een onafhankelijke beoordelingsgroep voor radiologische beeldvorming. Als een recente HRCT-scan beschikbaar is (binnen 3 maanden voorafgaand aan screening), kan deze worden gebruikt voor screeningsdoeleinden, op voorwaarde dat deze is ingediend en beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingsgroep voor radiologische beeldvorming, dezelfde beeldverwrijgende parameters naleeft als worden beschreven in de Imaging Core Manual (ICM) en gebruik maakt van dezelfde geaccrediteerde scanner of wordt uitgevoerd met dezelfde modaliteit, als voor HRCT scans als in het onderzoek.
5. FVCpp-waarde $\geq 45\%$ en $\leq 95\%$ bij de screening en op dag 1 (voorafgaand aan randomisatie).
6. Percentage diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DLCO) van voorspelde en door Hb gecorrigeerde waarde van $\geq 25\%$ en $\leq 90\%$ bij de screening (lokaal bepaald). Als er een DLCO binnen 3 maanden vóór de screening beschikbaar is, kan deze voor screeningsdoeleinden worden gebruikt.
7. Zowel FVC- als DLCO-test dient representatief te zijn voor de aanwezige IPF (d.w.z. moet verkregen zijn in afwezigheid van een acuut respiratoir voorval (bijv. longinfectie, verkoudheid] of andere voorvallen waarvan bekend is dat ze PFT-testresultaten beïnvloeden [bijv. gebroken rib, pijn op de borst, anders]).
8. Eerder behandeld met een goedgekeurde IPF-behandeling (d.w.z. pirfenidon of nintedanib), maar minimaal 1 week voorafgaand aan screening stopgezet, tenzij er geen behandeling beschikbaar is in het gastland. OPMERKING: geen

proefpersoon dient te stoppen met goedgekeurde behandeling voor het doel van deelname aan dit onderzoek.

9. Mannelijke proefpersonen met partners die zwanger kunnen worden en vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden (onder wie diegenen die <1 jaar postmenopauzaal zijn) moeten een uiterst effectieve anticonceptiemethode gebruiken conform de aanbeveling van de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) (zie paragraaf 5.2.3 in het protocol voor bijzonderheden) tijdens de uitvoering van het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, worden gedefinieerd als:

- a. postmenopauzale vrouwen (gedefinieerd als ten minste 12 maanden zonder menstruatie, zonder een alternatieve medische oorzaak); bij vrouwen < 45 jaar kan een hoog niveau van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik worden gebruikt voor het bevestigen van een postmenopauzale status bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormoonvervangende behandeling gebruiken; OF
 - b. vrouwen die ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening een hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale tubaligatie/occlusie hebben ondergaan; OF
 - c. vrouwen met een aangeboren of verworven aandoening die zwangerschap voorkomt.
10. In staat tot het begrijpen en ondertekenen van een formulier voor geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Eerdere blootstelling aan pamrevlumab.
2. Bewijs van significante obstructieve longziekte wegens een van de volgende criteria: (1) verhouding geforceerde uitademingsvolume in 1 seconde/geforceerde vitale capaciteit (FEV1/FVC) <0,70, of (2) mate van emfyseem groter dan de mate van fibrose op de HRCT. OPMERKING: dit moet voorafgaand aan randomisatie worden bevestigd door een onafhankelijke beoordelingsgroep voor radiologische beeldvorming.
3. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
4. Roken binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening en/of niet bereid om gedurende het onderzoek roken te vermijden.
5. Interstitiële longziekte (ILD) anders dan IPF, inclusief maar niet beperkt eender welke andere vormen van idiopathische interstitiële longontstekingen; longziekten in verband met blootstelling aan fibrogene middelen of andere giftige stoffen of geneesmiddelen in de omgeving; andere vormen van beroepsmatige longziekten; granulomateuze longziekten; longaderziekten; systemische ziekten, waaronder vasculitis, besmettelijke ziekten en bindweefselziekten. In gevallen van onzekere diagnose moet een serologische test en/of beoordeling door het multidisciplinaire team worden uitgevoerd ter

bevestiging van de diagnose van IPF t.o.v. andere vormen van ILD.

6. Aanhoudende verbetering van de ernst van IPF in de 12 maanden voorafgaand aan de screening, op basis van veranderingen in FVC, DLCO en/of HRCT-scans van de borstkas.

7. Voorgeschiedenis van andere vormen van ademhalingsziekten, waaronder ziekten of aandoeningen van de luchtwegen, longparenchym, pleurale ruimte, mediastinum, diafragma of borstwand, welke, naar het oordeel van de onderzoeker, van invloed kunnen zijn op het primaire protocoleindpunt of die in andere opzichten de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek zouden kunnen uitsluiten.

8. Medische aandoeningen (bijv. myocardinfarct/beroerte in de afgelopen 6 maanden) of logistieke uitdagingen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de gepaste deelname van de proefpersoon aan het onderzoek uitsluiten.

9. Slecht beheerd chronisch hartfalen (NYHA klasse 3 of hoger); klinische diagnose van cor pulmonale waarvoor specifieke behandeling vereist is; of ernstige pulmonaire arteriële hypertensie die specifieke behandeling vereist die, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek zouden uitsluiten.

10. Klinisch belangrijke afwijkende laboratoriumwaarden (waaronder serumcreatinine $\geq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal [ULN], hemoglobine (Hb) < 10 g/dl, witte bloedcellen $< 3000/\text{mm}^3$, bloedplaatjes minder dan $100.000/\text{mm}^3$, totaal bilirubine in het serum $> 1,5 \times$ ULN, alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) in het serum $\geq 2 \times$ ULN of alkalische fosfatase in het serum $\geq 2 \times$ ULN, met inbegrip van ziekenhuisopname als gevolg van acute IPF-exacerbatie binnen 4 weken vóór of tijdens de screening.

11. Voortdurende acute IPF-exacerbatie of vermoeden van een dergelijk proces tijdens de screening of randomisatie.

12. Grote kans op een longtransplantatie (naar het oordeel van de onderzoeker) binnen 6 maanden na dag 1.

13. Gebruik van experimentele geneesmiddelen of niet-goedgekeurde behandelingen of deelname aan een klinisch onderzoek met een nieuw onderzoeksgeneesmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan de screening.

14. Dagelijks gebruik van een PDE-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil), behalve voor de behandeling van ernstige pulmonale arteriële hypertensie.

15. Enige huidige maligniteit (dit omvat geen plaatselijke kanker, zoals basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid). Enige voorgeschiedenis van maligniteit die waarschijnlijk zou resulteren in overlijden en die aanzienlijke medische of chirurgische interventie zou vereisen in het komend jaar.

16. Voorgeschiedenis van allergische of anafylactische reacties op menselijke, gehumaniseerde, chimerische of muriene monoklonale antilichamen, met inbegrip van ziekenhuisopname als gevolg van acute IPF-exacerbatie binnen 4 weken vóór of tijdens de screening.

17. Eender welke aandoening (buiten IPF) die waarschijnlijk zou leiden tot het overlijden van de patiënt binnen het komende jaar.

18. Een acute infectie waarvoor een of meer van het volgende nodig was:

a. Ziekenhuisopname voor ≥ 24 uur binnen vier weken voorafgaand aan of tijdens de screening

b. Behandeling met antibiotica (i.v., i.m., oraal of geïnhaleerd) binnen vier

- weken voorafgaand aan of tijdens de screening
- c. Actieve of recente (≤ 4 weken voorafgaand aan randomisatie) infectie van de bovenste of onderste luchtwegen
- d. Actieve tuberculose waarvoor behandeling nodig was binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening
19. Bekende voorgeschiedenis van immunodeficiëntie, waaronder maar niet uitsluitend een hiv-infectie.
20. Ontvangst van een levend/verzwakt vaccin binnen de vier weken voorafgaand aan randomisatie.
21. Chronische behandeling met een van de volgende middelen binnen vier weken of vijf halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan randomisatie, mits gebruikt voor de behandeling van IPF:
- a. Immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën (bijv. azathioprine, ciclosporine A, cyclofosfamide, D-penicillamine, interferon-gamma, tumornecrosefactor- α antagonisten)
- b. Cytotoxische geneesmiddelen (bijv. colchicine)
22. De onderzoeker is van oordeel dat de proefpersoon om welke reden dan ook niet in staat zou zijn om volledig deel te nemen aan het onderzoek en dit te voltooien, waaronder onvermogen om de onderzoeksprocedures en behandeling na te leven, verslaving of eender welke andere relevante medische of psychiatrische aandoeningen.
23. Landspecifieke criteria (alleen Tsjechië): positief resultaat van een screeningtest op tuberculose (TB) die binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening voor het onderzoek is uitgevoerd. De TB-test kan lokaal worden verricht.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 15-03-2022
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Pamrevlumab
Generieke naam: Pamrevlumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2023
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
EudraCT	EUCTR2020-000697-22-NL
CCMO	NL73802.100.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-06-2023

Datum resultaten gemeld: 21-06-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

14-06-2024