

Een fase III, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, chronische dosering, parallelle groep, placebo-gecontroleerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van twee dosisregimes van Tozorakimab te evalueren bij deelnemers met symptomatische chronische obstructieve longziekte (COPD) met een voorgeschiedenis van COPD-exacerbaties

Gepubliceerd: 18-01-2022 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503571-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze fase III-studie is om de werkzaamheid en veiligheid van Tozorakimab te evalueren volgens 300 mg elke 8 weken (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54370

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OBERON

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

(chronische obstructieve longziekte), chronische bronchitis, COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: opdrachtgever/sponsor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische obstructieve longziekte (COPD), exacerbaties, IL-33 remming, Tozorakimab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van het effect van 2 doseringsschema's van Tozorakimab als toevoeging aan de SoC vergeleken met SoC plus placebo op het aantal matige tot ernstige COPD-exacerbaties bij voormalige rokers.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten:

- Evaluatie van het effect van 2 doseringsschema's van Tozorakimab als toevoeging aan de SoC vergeleken met SoC plus placebo op de snelheid van matige tot ernstige COPD-exacerbatie bij voormalige en huidige rokers.
- Om het effect te evalueren van 2 doseringsschema's van Tozorakimab als toevoeging aan SoC vergeleken met SoC plus placebo op verandering in pre-BrochoDilator longfunctie.
- Evaluatie van het effect van 2 doseringsschema's van Tozorakimab als

toevoeging aan de SoC vergeleken met SoC plus placebo op respiratoire symptomen.

- Evaluatie van het effect van 2 doseringsschema's van Tozorakimab als

toevoeging aan de SoC vergeleken met SoC plus placebo op de gezondheidsstatus

van de luchtwegen/gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is de vierde belangrijkste doodsoorzaak ter wereld. De ziekte wordt gekenmerkt door aanhoudende ademhalingsymptomen en beperking van de ademhaling als gevolg van luchtweg- en/of alveolaire afwijkingen.

COPD is slechts gedeeltelijk reversibel, meestal progressief en geassocieerd met een versterkte chronische ontstekingsreactie in de longen. De expressie van interleukine-33 (IL-33) is verhoogd in de longen van COPD patiënten, omgekeerd evenredig met de longfunctie en speelt een rol bij inflammatoire en epitheliale processen binnen COPD.

Tozorakimab is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan IL-33 en hierdoor op een robuuste en specifieke manier IL-33 blokkeert en de bijbehorende signaalcascades voorkomt. De hypothese is dat het werkingsmechanisme van Tozorakimab positieve impact heeft op luchtwegontsteking, slijm- en hoestsymptomen en longfunctie tijdens ziekteprogressie in COPD en dat het de frequentie en ernst van exacerbaties kan verminderen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503571-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze fase III-studie is om de werkzaamheid en veiligheid van Tozorakimab te evalueren volgens 300 mg elke 8 weken (Q8W) en 300 mg elke 4 weken (Q4W) toegediende doseringsschema's bij volwassen deelnemers met symptomatische COPD en een voorgeschiedenis van ≥ 2 matige of ≥ 1 ernstige exacerbatie van COPD in de afgelopen 12 maanden.

De grondgedachte voor dit amendement volgt op recente gegevens van fase II-onderzoeken bij matige tot ernstige atopische dermatitis en astma, waarbij lagere PK-dalconcentraties (30%-35%) waren waargenomen in vergelijking met de fase I-studie met gezonde vrijwilligers. Met deze bijgewerkte resultaten is de

voorspelde IL-33-longremming vermindert van 94% naar 92%, maar blijft boven de 90% voor de 300 mg Q4W-regime; de daling van 2% suggereert dat deze dosis zich op het vlakke gedeelte van de dosisrespons curve bevindt. De voorspelde IL-33-remming voor het 300 mg Q8W-regime neemt echter af met ongeveer 5% tot onder de 80%.

Op basis hiervan, samen met het aanvaardbare veiligheidsprofiel van tozorakimab voor alle doseringen, zal de randomisatie naar de 300 mg Q8W-armen worden stopgezet na goedkeuring van dit amendement.

Er zal geen impact zijn op deelnemers die al gerandomiseerd zijn naar de 300 mg Q8W-arm, deze zullen wel doorgaan met het afronden van de studie. Gegevens die van deze arm worden verzameld, worden alleen gebruikt voor karakterisering van de dosis-responscurve, en niet voor het testen van bevestigende hypothesen. De totale steekproefomvang en meerdere testprocedures worden dienovereenkomstig aangepast.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, chronische dosering, parallelle groep, placebogecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van Tozorakimab 300 mg Q4W subcutaan toegediend, bij volwassen deelnemers met symptomatische COPD en voorgeschiedenis van COPD-exacerbaties. De randomisatie zal worden gestratificeerd per regio, onderhoud inhalatietherapie (dual vs triple), en rookstatus (huidig **vs voormalig). De studie omvat: voormalige en huidige rokers, maar randomisatie naar het cohort van huidige rokers zal gemaximaliseerd zijn om ervoor te zorgen dat ten minste 75% van de deelnemers een voormalige roker is. Ongeveer 80% van de deelnemers die deel nemen aan het onderzoek zullen op triple (ICS/LABA/LAMA) therapie zitten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 tot de 300 mg Q4W Tozorakimab groep of tot een overeenkomend placebo-ontvangende groep. Proefpersonen krijgen dit tijdens de behandelingsperiode om de 4 weken toegediend met een totaal van 13 toedieningen tussen dag 0 en week 52.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon wordt gevraagd om de site ten minste 15 keer te bezoeken. Tijdens de interventieperiode krijgt de proefpersoon 13 toedieningen van de studie-interventie. De proefpersoon zal tijdens ziekenhuis bezoek een lichamelijke onderzoek ondergaan. De proefpersoon zal tijdens het onderzoek minstens 11 keer een spirometrietest ondergaan. De proefpersoon zal tijdens het onderzoek twee keer een CT-scan

ondergaan. De proefpersoon moet tijdens de interventie- en follow-upperiodes elke dag opdrachten moeten voltooien in een eDiary. Vruchtbare vrouwen moeten tijdens de screening, follow-up en elke visite vóór toediening van studiemedicatie een urinemonster afgeven om te testen op zwangerschap. De studiemedicatie kan gastro-intestinale bijwerkingen en ernstige overgevoeligheid veroorzaken. De onderzoeksarts zal toezien op de toediening van de studiemedicatie en observeert de proefpersoon na de toediening minimaal 1 tot 2 uur.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelnemer moet ≥ 40 jaar oud zijn en in staat zijn om de patienteninformatie te ondertekenen.
2. Gedocumenteerde diagnose van COPD van ten minste één jaar voorafgaand aan deelname.
3. Post-BD FEV1/FVC $< 0,70$ en post-BD FEV1 $> 20\%$ van de voorspelde normale waarde.
4. Gedocumenteerde geschiedenis van ≥ 2 matige of ≥ 1 ernstige COPD-exacerbaties in de 12 maanden voorafgaand aan deelname.
5. Gedocumenteerde geoptimaliseerde duale of drievoudige behandeling met COPD en op een stabiele dosis voor ten minste 3 maanden voorafgaand aan deelname.
6. Rookgeschiedenis van ≥ 10 pakjaren.
7. CAT-totaalscore ≥ 10 , met zowel voor item slijm (sputum) als item hoest ≥ 2 .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch belangrijke longziekte anders dan COPD.
2. Radiologische bevindingen die wijzen op een andere luchtwegaandoening dan COPD die significant bijdraagt **aan de luchtwegsymptomen van de deelnemer.
3. Huidige diagnose van astma, voorgeschiedenis van astma of overlap tussen astma en COPD. Een voorgeschiedenis van astma in de kindertijd is toegestaan ** en wordt gedefinieerd als astma dat is gediagnosticeerd en opgelost vóór de leeftijd van 18 jaar.
4. Elke onstabiele aandoening, inclusief, maar niet beperkt tot, cardiovasculaire, gastro-intestinale, lever-, nier-, neurologische, musculoskeletale, infectieuze, endocriene, metabole, hematologische, psychiatrische aandoening, ernstige fysieke en/of cognitieve stoornis die de veiligheid, onderzoeksresultaten of het vermogen van de deelnemers om het onderzoek af te ronden kan beïnvloeden.
5. COPD-exacerbatie, binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie, die werd behandeld met systemische corticosteroïden en/of antibiotica en/of leidde tot ziekenhuisopname.
6. Actieve significante infectie binnen de 4 weken voorafgaand aan randomisatie, longontsteking binnen 6 weken voorafgaand aan randomisatie, of medische aandoening die de deelnemer vatbaar maakt voor infectie.
7. Vermoeden van, of bevestigde, aanhoudende SARS-CoV-2-infectie.
8. Significante COVID-19 ziekte binnen de 6 maanden voorafgaand aan deelname.
9. Instabiele cardiovasculaire aandoening.
10. Diagnose van cor pulmonale, pulmonale arteriële hypertensie en/of rechterventrikelfalen.
11. Geschiedenis van een bekende immunodeficiëntiestoornis, inclusief een

positieve test op hiv-1 of hiv 2.

12. Medische geschiedenis van behandeling voor hepatitis B of hepatitis C. behalve voor genezen hepatitis C.

13. Bewijs van actieve leverziekte, waaronder geelzucht, tijdens screening.

14. Maligniteit, huidig **of in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandeld niet-invasief basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom van de huid en baarmoederhalscarcinoom-in-situ dat meer dan een jaar voorafgaand aan deelname met schijnbaar succes is behandeld. Vermoedelijke maligniteit of ongedefinieerde neoplasmata.

15. Deelnemers die bewijs hebben van actieve tbc.

16. Deelnemers die eerder Tozorakimab hebben ontvangen.

17. Alle klinisch significante abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG of laboratoriumtests tijdens de screeningperiode, die naar de mening van de onderzoeker de deelnemer in gevaar kunnen brengen vanwege hun deelname aan het onderzoek, of de resultaten kunnen beïnvloeden van de studie, of het vermogen van de deelnemer om de volledige duur van de studie te voltooien.

18. Actief verdampen van producten of het roken van marijuana binnen de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie en tijdens het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-05-2022
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: Tozorakimab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
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
CTIS	CTIS2023-503571-19-00
EudraCT	EUCTR2021-003797-30-NL
CCMO	NL79306.100.22