

Een fase 2b, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde dosisbereikstudie om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van meerdere dosisniveaus van geïnhaleerd AZD8630, eenmaal daags toegediend gedurende 12 weken bij volwassenen met ongecontroleerd astma met risico op exacerbaties (LEVANTE)

Gepubliceerd: 03-12-2024 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

In deze studie willen de onderzoekers weten hoe veilig AZD8630 is en hoe goed het werkt bij het onder controle houden van astmasymptomen als hetsamen met de standaardmedicatie met de Saphira-inhalator wordt ingenomen. Saphira is een nieuw apparaat...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57136

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEVANTE (D6830C00003)

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma, longziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Astma, Bronchiale aandoeningen, Longziekte, Luchtwegaandoeningen

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Vertraagt of verhindert AZD8630 de verergering van astma gemeten aan
astmasymptomen of -aanvallen?

Na de start van de studiebehandeling houden de deelnemers hun astmasymptomen en
behoefte aan andere astmamedicatie bij in een elektronisch dagboek.

Onderzoekers gebruiken dit dagboek dan om bepaalde astmasymptomen bij te houden
en te meten of hun symptomen verergeren en hoelang dat heeft geduurd.

Vervolgens meten de onderzoekers het verschil in resultaten na 12 weken
behandeling tussen de deelnemers die AZD8630 krijgen en de deelnemers die de
placebo krijgen.

Secundaire uitkomstmaten

Wordt door AZD8630 de longfunctie van de deelnemers verbeterd?

Alvorens met de behandeling te beginnen en op verschillende tijdstippen

gedurende de studie beoordelen de onderzoekers de longfunctie van de deelnemers. Vervolgens worden de resultaten tussen degenen die AZD8630 krijgen en degenen die de placebo krijgen vergeleken.

Verbetert AZD8630 de kwaliteit van leven en astmasymptomen van de deelnemers?

Voor, tijdens en na de behandeling vullen de deelnemers vragenlijsten in over de kwaliteit van hun leven en over hun astmasymptomen. Vervolgens worden de resultaten vergeleken tussen degenen die AZD8630 krijgen en degenen die de placebo krijgen.

Verlaagt AZD8630 het gehalte aan bepaalde eiwitten en chemische stoffen in het bloed en de adem die verband houden met astma?

Voordat de studiebehandeling wordt gestart en op verschillende tijdstippen tijdens de studie meten de onderzoekers de gehalten aan bepaalde eiwitten en chemische stoffen in het bloed en de adem van de deelnemers die verband houden met astma. Het gehalte aan stikstofmonoxide, een chemische stof die van nature in de adem voorkomt, wordt gemeten door de deelnemer in een klein apparaat te laten uitademen. Stikstofmonoxide is een gas dat wordt gevormd uit stikstof en zuurstof. Vervolgens vergelijken de onderzoekers de resultaten van deze metingen tussen degenen die AZD8630 krijgen en degenen die de placebo krijgen.

Hoe beweegt AZD8630 zich door en uit het lichaam na verloop van tijd (farmacokinetiek)?

Onderzoekers meten de gehalten aan AZD8630 in het bloed van de deelnemers op

verschillende tijdstippen tijdens de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onderzoekers zijn op zoek naar een betere behandeling van astma. Astma is een ziekte waarbij de binnenbekleding van de luchtwegen die lucht in en uit de longen transporteren, ontstoken raakt. Bij een ontsteking kan het slijmvlies extra slijm aanmaken, waardoor de luchtwegen worden vernauwd en ademhalingsproblemen ontstaan. Mensen die astma hebben, kunnen last krijgen van piepende ademhaling (een fluitend geluid tijdens het ademen), hoesten en ademnood. Bij een astma-aanval, ook wel exacerbatie genoemd, kunnen deze klachten en verschijnselen verergeren en ernstig worden. Astma-aanvallen kunnen worden veroorzaakt door meerdere *triggers*, zoals infecties of allergieën.

Er zijn verschillende medicijnen die mensen kunnen gebruiken om astmasymptomen onder controle te houden. Een bepaald type geneesmiddel dat hiervoor vaak gebruikt wordt, is corticosteroïde. Het wordt gegeven als een inhalatiemedicatie, een tablet of als een injectie. Maar sommige mensen kunnen nog steeds astmasymptomen krijgen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Astma wordt als ongecontroleerd beschouwd wanneer standaardmedicatie niet voldoende helpt om de symptomen onder controle te houden. Mensen met ongecontroleerde en ernstige astma hebben meer kans in het ziekenhuis te worden opgenomen voor hun symptomen.

AZD8630 is bedoeld om te zorgen dat het eiwit TSLP niet actief kan worden. TSLP kan in het lichaam toenemen als reactie op infecties, allergieën of luchtvervuiling. Wanneer er te veel TSLP in het lichaam is, kan dit leiden tot een verhoogde ontsteking van de luchtwegen en ernstigere astmasymptomen. AZD8630 is tijdens een fase 1-studie al aan deelnemers toegediend. Tijdens Fase 1-studies worden nieuwe behandelingen bij een klein aantal deelnemers onderzocht om te zien hoe goed ze werken en of er medische problemen zijn.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen de onderzoekers weten hoe veilig AZD8630 is en hoe goed het werkt bij het onder controle houden van astmasymptomen als het samen met de standaardmedicatie met de Saphira-inhalator wordt ingenomen. Saphira is een nieuw apparaat waarmee AZD8630 in de vorm van een droog poeder rechtstreeks aan de luchtwegen wordt toegediend. Onderzoekers denken dat hiermee de astmasymptomen sneller bestreden kunnen

worden door het geneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet van de studie: dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2b-studie. Gerandomiseerd betekent dat een computerprogramma de behandeling die elke deelnemer neemt willekeurig toewijst. Dubbelblind betekent dat geen van de deelnemers, onderzoekers, studieartsen of ander studiepersoneel weet welke behandeling deelnemers krijgen. Placebogecontroleerd betekent dat sommige deelnemers een placebo krijgen. Deelnemers nemen minstens 12 weken aan de studie deel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij deelname aan de studie worden de deelnemers over 4 groepen verdeeld. De deelnemers krijgen de studiebehandeling volgens onderstaande indeling: Groep 1: 129 deelnemers - Lage dosis AZD8630 Groep 2: 129 deelnemers - Gemiddelde dosis AZD8630 Groep 3: 129 deelnemers - Hoge dosis AZD8630 Groep 4: 129 deelnemers - Placebo

Inschatting van belasting en risico

Een volledige beschrijving is te vinden in het ICF sectie 5: Welke afspraken maken we met u alsook in ICF bijlage C waar een overzicht van de metingen beschikbaar is.

De handelingen bestaan o.a. uit:

- vragenlijsten invullen
- lichamelijk onderzoek
- afname bloed- en neusmonsters
- hartonderzoek
- longfunctie onderzoek (spirometrie en FeNO)

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt moet op het moment van ondertekening van het ICF tussen de 18 en 80 jaar oud zijn
2. Gedocumenteerde diagnose van astma door een arts gedurende ten minste 12 maanden, zoals blijkt uit een van de volgende:
 - (a) Post-BD-omkeerbaarheid van FEV1 $> 12\%$ en > 200 ml binnen 5 jaar voorafgaand aan bezoek 1, of
 - (b) PEF gemiddelde dagelijkse variabiliteit $> 10\%$ gedurende een periode van 2 weken binnen 5 jaar voorafgaand aan bezoek 1, of
 - (c) Variabiliteit van FEV1 $> 12\%$ en 200 ml tussen 2 klinische bezoeken binnen 5 jaar voorafgaand aan bezoek 1, of
 - (d) Positieve bronchiale challenge-test binnen 5 jaar voorafgaand aan bezoek 1. Een positieve test wordt gedefinieerd als een daling van FEV1 ten opzichte van de pre-challenge van $\geq 20\%$ met standaarddoses methacholine of $\geq 15\%$ met gestandaardiseerde hyperventilatie, hypertone zoutoplossing of mannitol-uitdaging, of
 - (e) Positieve inspanningsuitdagingstest binnen 5 jaar voorafgaand aan bezoek 1. Een positieve test wordt gedefinieerd als een daling van FEV1 van $> 10\%$ en > 200 ml ten opzichte van de periode vóór de uitdaging, of

(f) Aanzienlijke toename van de longfunctie na 4 weken ontstekingsremmende behandeling met ICS-bevattende behandeling

(GINA 2023) binnen 5 jaar voorafgaand aan bezoek 1, gedefinieerd als een toename van FEV1 > 12% en 200 ml (of PEF met > 20%)

Opmerking: Als er geen documentatie beschikbaar is ter ondersteuning van een van deze diagnostische criteria, en als de onderzoeker van mening is dat de klinische diagnose astma nog steeds als waarschijnlijk wordt beschouwd, het onderzoek en de bevestiging van een gemiddelde dagelijkse variabiliteit van PEF > 10% gedurende een periode van 2 weken of bewijs van post-BD-omkeerbaarheid van FEV1 > 12% en > 200 ml of $\geq 20\%$ verbetering van PEF in 15 minuten na het geven van 2 puffes albuterol/salbutamol kunnen ook worden beschouwd als bevestiging van de diagnose astma, indien uitgevoerd in de periode tussen Bezoek 1 en Bezoek 2.

3. Behandeld met medium- of hoge dosis ICS (volgens GINA 2023) in combinatie met LABA (GINA Stap 4 of 5 therapie); de dosis ICS moet ten minste 30 dagen stabiel zijn voorafgaand aan Bezoek 1. De ICS kan worden opgenomen in een ICS-LABA vaste-dosis combinatieproduct.

Let op: Behandeling met aanvullende astma-controlerende therapieën (bijv. LAMA) in een stabiele dosis ≥ 30 dagen voorafgaand aan Bezoek 1 is toegestaan.

4. Aantonen van ongecontroleerde astma door ACQ-6 score $\geq 1,5$ bij zowel bezoek 1 als bezoek 2.

5. Pre-BD FEV1 $\geq 40\%$ bij zowel bezoek 1 als bezoek 2.

6. Een pre-BD/pre-studie interventiedosis FEV1 bij bezoek 2 die niet is toegenomen met ≥ 400 ml ten opzichte van de pre-BD FEV1 die is geregistreerd bij bezoek 1.

7. Patiënt heeft gedocumenteerd bewijs van een van de volgende:

(a) Een voorgeschiedenis van 1 ernstige exacerbatie in de afgelopen 12 maanden en

ofwel:

(i) FeNO ≥ 25 ppb bij de screening- en randomisatiebezoeken (bezoeken 1 en 2)

(ii) Eosinofiëlenaantal ≥ 150 cellen/ μ L, geregistreerd op enig moment in de 12 maanden tot en met het screeningbezoek (lokale tests kunnen worden uitgevoerd om geschiktheid te bevestigen als eosinofiëlentelling niet beschikbaar is in medische dossiers in de afgelopen 12 maanden).

(b) Een geschiedenis van ≥ 2 ernstige exacerbaties binnen 12 maanden na bezoek 1. Opmerking: een ernstige exacerbatie wordt gedefinieerd als een episode van verergering van astmasymptomen die resulteert in ten minste een van de volgende: OCS-gebruik gedurende 3 opeenvolgende dagen, ziekenhuisopname (≥ 24 uur) voor astma of spoedeisende hulp of gelijkwaardig bezoek voor astma dat resulteert in systemisch CS-gebruik.

8. Ten minste 80% compliance van gebruikelijke achtergrondmedicatie voor astma

tijdens de inlooperperiode op basis van de dagelijkse astma-ePRO's.

9. Minimaal 80% compliance van dagelijkse beoordelingen. Compliance wordt gedefinieerd als het voltooien van de dagelijkse ePRO's en PEF-metingen (ochtend en avond) ten minste 80% van de tijd tijdens de periode van 14 dagen voorafgaand aan het randomisatiebezoek (minimaal 11 dagen) voorafgaand aan bezoek 2.

10. BMI binnen het bereik van 18-37 kg/m² (inclusief) op het moment van ondertekening van de informed consent bij bezoek 1 en bij bezoek 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Levensbedreigend astma gedefinieerd als een voorgeschiedenis van significante astma-episode(s) met intubatie, ademhalingsstilstand, hypoxische aanvallen of astma-gerelateerde syncope-episode(s).
2. Voltooide behandeling voor luchtweginfectie en/of astma-exacerbatie met systemische corticosteroïden en/of antibiotica gedurende > 3 dagen in de 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.
3. Klinisch belangrijke longziekte anders dan astma; inclusief maar niet beperkt tot die met coëxistente chronische obstructieve longziekte.
4. Elke aandoening, waaronder, maar niet beperkt tot, cardiovasculair, gastro-intestinaal, hepatisch, renataal, neurologisch, musculoskeletaal, infectieus, endocrien, metabolisch, hematologisch, psychiatrisch of ernstig lichamelijk gebrek dat niet stabiel is naar de mening van de onderzoeker en dat:
 - (a) de veiligheid van de patiënt gedurende de studie kan beïnvloeden
 - (b) de bevindingen van de studie of de interpretatie ervan kan beïnvloeden
 - (c) de mogelijkheid van de patiënt om de volledige duur van de studie te voltooien kan belemmeren
5. Patiënten die, naar de mening van de onderzoeker, bewijs hebben van actieve TB of momenteel worden behandeld voor actieve of latente TB. Onderzoek naar actieve of latente TB, met interferon gamma release assay (IGRA) en/of röntgenfoto van de borstkas, mag alleen worden overwogen als de hoofdonderzoeker dit klinisch geïndiceerd acht.
6. Medische voorgeschiedenis van of behandeling voor hepatitis B of hepatitis C, met uitzondering van genezen hepatitis C, zoals gedefinieerd door:
 - (a) Positieve test voor HBsAg.
 - (b) Positieve test voor anti-HBc: Patiënten die positief testen op anti-HBc-antilichaam maar negatief voor HBsAg, kunnen worden ingeschreven als hun hepatitis B-virus-DNA-testresultaat negatief is.
 - (c) Positieve test voor anti-hepatitis C-antilichaam: Patiënten die positief testen op hepatitis C-antilichaam, kunnen worden ingeschreven als hun hepatitis C-viraal RNA-testresultaat negatief is bij afwezigheid van levercirrose.
7. Patiënten met een voorgeschiedenis van HIV-infectie of die positief testen

op HIV.

8. Congenitaal lang QT-syndroom of verlengde QTcF > 470 ms of voorgeschiedenis van QT-verlenging in verband met andere medicijnen waarvoor stopzetting van die medicatie nodig was.

9. Huidige onbehandelde of ongecontroleerde aritmie (bijv. multifocale premature ventriculaire contracties, bigeminie, trigeminie, ventriculaire tachycardie).

Let op: Patiënten met klinisch significante sinusknopziekte/bradycardie of type 2 tweede- of derdegraads atrioventriculair blok kunnen worden opgenomen als ze worden behandeld met een pacemaker.

10. Patiënten met recent myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte of percutane coronaire interventie binnen 3 maanden na bezoek 1 of coronaire bypassoperatie binnen 6 maanden na bezoek 1.

11. Een worminfectie die binnen 24 weken na bezoek 1 is vastgesteld en die niet is behandeld of niet heeft gereageerd op SoC-therapie.

12. Huidige rokers, voormalige rokers met een voorgeschiedenis van > 10 pakjaren of voormalige rokers die minder dan 6 maanden voor bezoek 1 zijn gestopt met roken (inclusief alle vormen van tabak, e-sigaretten [vapen] en andere recreatieve drugs, waaronder marihuana).

13. Bekende voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik in de 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1, die volgens de onderzoeker deelname aan het onderzoek zou uitsluiten. Het gebruik van orale cannabis is toegestaan.

14. Huidige diagnose van kanker of niet-reseceerbare kanker die ten minste 5 jaar vóór bezoek 1 niet in volledige remissie is geweest. Opmerking: plaveiselcel- en basaalcelcarcinomen van de huid en cervixcarcinoom-in-situ die zijn behandeld en als genezen worden beschouwd op het moment van randomisatie, zijn niet uitsluitend.

15. Alle andere klinisch relevante abnormale bevindingen op vitale functies, lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumtests, waaronder hematologie, coagulatie, klinische chemie of ECG tussen bezoek 1 en bezoek 2, die naar het oordeel van de onderzoeker of medische monitor de veiligheid van de patiënt in het onderzoek in gevaar kunnen brengen of de evaluatie van de onderzoeksinterventie kunnen verstoren. Abnormale bevindingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

(a) ALT of AST > 2 × ULN

(b) TBL > 1,5 × ULN (tenzij als gevolg van de ziekte van Gilbert)

Behandeling met een van de volgende therapeutische interventies binnen de opgegeven tijd vóór Bezoek 1:

16. Behandeling met op de markt gebrachte of experimentele biologische geneesmiddelen voor astma of immunologische ziekte binnen 4 maanden of minimaal 5 halfwaardetijden, voorafgaand aan Bezoek 1, afhankelijk van welke langer is.

17. Systemische steroïden binnen 4 weken voorafgaand aan Bezoek 1.

18. Chronisch oraal of systemisch CS-gebruik voor astma of voor een andere indicatie (met uitzondering van stabiele vervangingstherapie bij bijnierinsufficiëntie).

19. Gebruik van indien nodig ontstekingsremmende ICS-combinatietherapie (met

LABA of SABA) voor astma (ontstekingsremmende verlichting/onderhouds- en verlichtingstherapie) binnen 30 dagen na Bezoek 1.

Opmerking: Patiënten kunnen worden overgezet op een equivalente tweemaal daagse dosis ICS/LABA en in aanmerking komen voor screening na ≥ 30 dagen.

20. Levend, verzwakt of mRNA-vaccin in de 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.

(Opmerking: vaccins met adenovirale vectoren die niet kunnen repliceren, worden bijvoorbeeld niet als levend of verzwakt beschouwd.)

21. Elke systemische immunosuppressieve therapie binnen 3 maanden na bezoek 1.

22. Allergeenimmunotherapie binnen 3 maanden na bezoek 1, met uitzondering van stabiele onderhoudsdosis allergeenspecifieke immunotherapie die 4 weken voorafgaand aan bezoek 1 is gestart

23. Bronchiale thermoplastiek in de laatste 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1.

24. Ontvangst van immunoglobuline of bloedproducten binnen 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2025
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Saphira - SAPH-DPI-T2
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2024

Soort: Eerste indiening

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
ClinicalTrials.gov	NCT06529419
CCMO	NL87653.000.24