

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase IIa-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de histologische veranderingen, cellulariteit, klinische werkzaamheid en veiligheid van AZD1981 bij patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longaandoening (COPD)

Gepubliceerd: 20-08-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het doel van het onderzoek is om het effect van AZD1981 te onderzoeken op histologie (long weefsel biopsie) en ontstekingscellen (BAL en geïnduceerd sputum), symptomen, longfunctie, inspanningstolerantie en op ontstekingsmediatoren in sputum, BAL-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32403

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AZD-1981

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

COPD

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, long biopsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*Primaire uitkomstvariabelen:

- Samengevoegde pathologiescore
- Celgehalte in BAL-vloeistof en sputum

Secundaire uitkomstmaten

*Secundaire uitkomstvariabelen:

- Longfunctie: FEV1, FVC, slow vital capacity (SVC), inspiratoire capaciteit (IC), de gemiddelde geforceerde expiratoire flow (FEF) tussen 25 en 75% van de FVC (FEF25-75%)
- Functionele capaciteit in de zesminutenlooptest (6MWT)
- Borg CR10®-schaal (in samenhang met de 6MWT)
- Klinische vragenlijst over COPD (CCQ)
- St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C)
- Variabelen op de dagboekkaarten (COPD-symptomen, expiratoire piekstroom [PEF])

*s ochtends en *s avonds, gebruik van verlichtende medicatie)

-Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnoe-schaal

*Experimentele uitkomstvariabelen:

-De BODE-index, een variabele die is samengesteld uit de Body Mass Index (B), obstructie van de luchtwegen zoals bepaald aan de hand van FEV1 (O), dyspnoe zoals bepaald aan de hand van de MMRC dyspnoe-schaal (D) en inspanningscapaciteit zoals bepaald aan de hand van de 6MWT (E)

-Bloedmonster en BAL-sputum voor toekomstige experimentele biomarker (multiplex)-analyse

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

COPD wordt gekarakteriseerd door een progressieve ontwikkeling van een gelimiteerde luchtweg functie die niet volledig reversibel is, overmatige slijmproductie en hoesten. COPD is nog steeds aan het stijgen wanneer het gaat om mortaliteit en morbiditeit. In 2020 wordt verwacht dat het de derde doodsoorzaak is en de vijfde oorzaak wanneer het gaat om belemmering/handicap en een verminderde kwaliteit van leven.

Deze studie is de tweede studie met AZD1981 (het te onderzoeken middel in deze studie) bij COPD patiënten. De studie wordt uitgevoerd om te onderzoeken wat het effect is wanneer er 4 weken behandeld wordt met AZD1981 op de histologie van longweefsel, cellulariteit van BAL en geïnduceerd sputum bij COPD patiënten. Effectiviteit, veiligheid en tolerantie, plasma concentratie van AZD1981 en PGx bij COPD patiënten wordt ook onderzocht. Deze studie zal de basis vormen voor toekomstige klinische studies met een CRTh2 antagonist bij COPD patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om het effect van AZD1981 te onderzoeken op histologie (long weefsel biopsie) en ontstekingscellen (BAL en geïnduceerd

sputum), symptomen, longfunctie, inspanningstolerantie en op ontstekingsmediatoren in sputum, BAL-vocht en bloed bij COPD patienten. De effecten op veiligheid en plasma blootstelling van AZD1981 wordt ook onderzocht om aanvullende informatie te vergaren aangaande de effectiviteit, veiligheid en farmacokinetiek (PK) van AZD1981 binnen deze patiëntenpopulatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, multi-centre onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de histologische en cellulaire veranderingen en de klinische werkzaamheid en veiligheid van AZD1981 na behandeling van vier weken bij circa 40 volwassenen met matige tot ernstige COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD], fase II/III).

Alle potentieel in aanmerking komende patiënten wonen een informatiebijeenkomst bij (bezoek 0, drie tot tien 10 dagen voorafgaande aan de formele screeningbeoordeling). Tijdens die bijeenkomst wordt het onderzoek aan hen toegelicht en tekenen zij het toestemmingsformulier. Circa drie tot tien dagen na het informatiebezoek vindt de formele screeningbeoordeling plaats (bezoek 1a), afhankelijk van de te staken medicatie. Patiënten die aan de inclusiecriteria en aan geen van de exclusiecriteria voldoen, beginnen vervolgens aan een aanlooperperiode van drie weken. Tijdens deze periode worden dagelijks de COPD-symptomen (kortademigheid, hoesten, sputumproductie, slaapstoornissen), het gebruik van verlichtende medicatie alsmede, *s ochtends en *s avonds, de expiratoire piekstroom (PEF) genoteerd op een dagelijkse dagboekkaart.

Twee weken na aanvang van de aanlooperperiode verschijnen de patiënten voor een bronchoscopie (bezoek 1b), waarbij ook biopsieën worden genomen en een BAL wordt verricht. Na de aanlooperperiode worden patiënten die voldoen aan de criteria voor randomisering (bezoek 2) gerandomiseerd voor de dubbelblinde behandeling van vier weken, waarbij ze oraal hetzij tweemaal per dag 1000 mg AZD1981 hetzij placebo krijgen toegediend. De onderzoeksmedicatie wordt hetzij dertig minuten vóór hetzij twee uur na het ontbijt en de avondmaaltijd ingenomen, en het tijdstip van de inname wordt opgetekend op de dagboekkaart. Wekelijks brengt de patiënt een bezoek aan het centrum (7 dagen $\pm$ 1 dag, bezoek 3 tot 6). Na vier weken behandeling (bij bezoek 6) verschijnen de patiënten wederom voor een bronchoscopie, waarbij ook weer biopsieën worden genomen en een BAL wordt verricht. Na bezoek 6 hervatten de patiënten hun oorspronkelijke COPD-therapie. Circa één week (7 dagen $\pm$ 2 dagen) daarna keren de patiënten terug naar het ziekenhuis voor een follow-upbezoek (bezoek 7). De patiënten wordt verzocht om tijdens de gehele onderzoeksperiode een dagboek bij te houden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

longweefsel biopsie en broncho-alveolaire lavage tijdens visite 1b en 6

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek omvat een aanlooperperiode van drie weken gevolgd door een behandelingsperiode van vier weken. Circa één week na afloop van de behandeling volgt nog een follow-upbezoek. De totale duur van de deelname van een patiënt aan het onderzoek bedraagt circa acht tot negen weken. Als eind van het onderzoek wordt beschouwd de datum waarop de laatste patiënt het follow-upbezoek heeft afgelegd.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Forskargatan 18
15158 Sodertalje
Zweden

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Forskargatan 18
15158 Sodertalje
Zweden

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

5 - Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase IIa-onderzoek met par ... 19-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. het verschaffen van een getekende toestemmingsverklaring voordat enige studie specifieke procedure wordt gedaan
 2. mannen of vrouwen met een leeftijd ≥ 40 . Vrouwen moeten of gesteriliseerd zijn of post-menopausal (de afgelopen 12 maanden niet gemenstrueerd hebben en een FSH binnen de post-menopausale waarden gedefinieerd door het centrale laboratorium)
 3. Klinisch gediagnosticeerd met COPD, met meer dan een jaar symptomen voor visite 1a
 4. BMI tussen 18 en 30 kg/m² en een minimum gewicht van 50 kg
 5. Huidige of ex-rokers met een rokershistorie van ten minste 10 pack jaar (1 pack jaar = het roken van 20 sigaretten per dag voor 1 jaar)
 6. FEV1 30-80% van de voorspelde normaal waarde post-bronchodilator (GOLD stages II en III)
 7. FEV1/FVC post-bronchodilator $< 70\%$
 8. Patiënten die beoordeeld zijn als in staat zijnde om te stoppen met alle niet toegestane medicatie (zie tabel 5 en 6 van het studieprotocol)
 9. Het gebruik kan kort werkende β_2 -antagonisten en/of anticholinergics als verlichtingsmedicatie binnen 1 jaar van visite 0.
 10. Laboratorium waarden binnen de normaal waarden; Om geïnccludeerd te worden in het genetisch onderzoek, moeten patiënten aan de volgende criteria voldoen:
 11. Het verschaffen van een getekende toestemmingsverklaring voor het genetisch onderzoek
- Om geïnccludeerd te worden in de randomisatieperiode van de studie moeten patiënten aan de volgende criteria voldoen:
12. Een score van ≥ 1 op de kortademigheids score van ten minste de halve dag van de run-in periode (exclusief de dag van visite 1b)
 13. Een score van ≥ 2 op de sputum score van ten minste een halve dag van de run-in periode
 14. Monsters van de long biopsie moeten van toereikende kwaliteit zijn op visite 1b (beoordeeld door middel van een onafhankelijk pathologie bepaling)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enig klinisch relevante ziekte of stoornis (in het verleden of huidig), waaronder HIV, hepatitis B of C infectie of een voorgaande beenmergtransplantatie welke naar de mening van de onderzoeker bij deelname aan de studie een risico kan vormen voor de patiënt, of de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden of de patiënt's mogelijkheid om deel te nemen aan de studie.
2. Enige huidige, andere dan COPD, respiratoire aandoening, welke door de onderzoeker wordt beschouwd als klinisch significant of de mogelijkheid hebbende tot het beïnvloeden van de resultaten van de studie.
3. Een geschiedenis of huidige klinische relevante aritmie, hart block, intraventriculaire conductie vertraging of andere klinische relevante ECG abnormaliteiten, of instabiele angina,

New York Heart Association Class III-IV hartfalen, beoordeeld door de onderzoeker.

4. Maligniteiten of neoplastische ziekten de afgelopen vijf jaar, anders dan behandelde basale huidcel kanker of behandelde cervicale kanker in situ

5. Een ziektegeschiedenis duidend op een verminderde of abnormale immuunfunctie

6. Enig klinisch relevante abnormale bevindingen tijdens lichamelijk onderzoek, klinische chemie, hematologie, urineonderzoek, vitale kenmerken of ECG baseline, welke, volgens de mening van de onderzoeker, mogelijk een risico kunnen vormen voor de patiënt bij deelname aan de studie

7. Het nodig hebben van lange-termijn zuurstof therapie

8. Een exacerbatie van COPD (het gebruik van antibiotica en/of een systemisch glucocorticosteroïde (GCS) en/of ziekenhuisopname gerelateerd aan COPD) binnen 30 dagen van visitie 1a

9. Het gebruik van een orale of systemische GCS binnen 30 dagen voordat visite 1a plaatsvindt, of tijdens de run-in period

10. Bekend zijn met of een verdenking van hypersensitiviteit voor de studie therapie of voor een bestandsdeel van het onderzoeksproduct

11. Geschiedenis met of huidig alcoholmisbruik of drugsmisbruik, beoordeeld door de onderzoeker

12. Een klinische beoordeling door de onderzoeker dat een patiënt niet deel zou moeten nemen aan de studie

13. Deelname aan een andere studie die toediening van een studiemedicatie met zich meebrengt gedurende de afgelopen 3 maanden voor visite 1a, of deelname aan een klinische studie die geen toediening van een studiemedicatie met zich meebrengt gedurende de afgelopen maand voor visite 1a. (bv. methode ontwikkelingsstudie)

14. Bloeddonatie (>450mL) binnen 3 maanden van visite 1a

15. Een geplande operatie of ziekenhuisopname tijdens de studie

16. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van de studie (geldt zowel voor werknemers van AstraZeneca en/of werknemers waar de studie wordt uitgevoerd)

17. Eerdere randomisatie in de studie

18. Een contra-indicatie voor een bronchoscopie, inclusief een contra-indicatie of hypersensitiviteit voor medicatie die gebruikt worden als prémedicatie voor een bronchoscopie

19. Een contra-indicatie voor een biopsie, inclusief ongecontroleerde stolling die het risico op een bloeding kunnen vergroten

Het volgende criterium wordt gezien als een criterium voor exclusie van randomisatie van de studie:

20. Het gebruik van enige niet-toegestane medicatie tijdens de run-in periode

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:	01-09-2008
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AZD 1981
Generieke naam:	NAP

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2009

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2008-000311-15-NL
CCMO	NL22653.018.08