

Studie 205724: Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd multicenter onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van tabletten danirixin (twee keer per dag) in diverse doseringen in vergelijking met placebo gedurende 24 weken bij volwassenen met chronische obstructieve longziekte (COPD)

Gepubliceerd: 18-04-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: Vaststellen van de dosisrespons van danirixin in vergelijking met placebo op de incidentie en Ernst van respiratoire verschijnselen bij proefpersonen met COPD en vergelijking van de veiligheid van danirixin met die van placebo. Secundair:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45435

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

205724

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

chronische obstructieve longziekte (COPD)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, danirixin, dose ranging, placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline in respiratoire verschijnselen, gemeten met het

E-RS:COPD dagboek. Bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Aantal jaarlijkse COPD exacerbaties. Tijd tot eerste exacerbatie. Verandering

van baseline voor de St. George vragenlijst (SGRQ totale score) en andere SGRQ

parameters. Longfunctie (FEV1, FEV1 % van voorspeld, FVC, FEV1/FVC ratio).

Gebruik hulpmedicatie. PK parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziektelast van en het overlijden aan COPD blijft toenemen. De verwachting is, dat COPD in 2020 wereldwijd de derde doodsoorzaak zal zijn en de vijfde oorzaak van invaliditeit.

Ondanks het feit dat diverse beschikbare behandelingen het aantal COPD exacerbaties en respiratoire verschijnselen aantoonbaar verminderen, blijven vele patiënten veel klachten en exacerbaties houden. Ook groeit de erkenning dat veel COPD patiënten met milde luchtwegbeperkingen en rokers met een intact

longfunctie veel last hebben van symptomen en exacerbaties. Behandelingen die exacerbaties verder terugdringen en verschijnselen verder verbeteren zouden een aanzienlijke invloed hebben op de medische consumptie en de kwaliteit van leven van de patiënten.

Er bestaat veel bewijs voor de essentiële rol van de CXCR2 chemokine receptor bij de neutrofielen activiteit in de long. Danirixin blijkt zowel in vivo als in vitro een potente antagonist van CXCR2, zowel in preklinisch als in klinisch onderzoek. De potentie en werkingsduur ondersteunen het potentiële gebruik als oraal anti-inflammatoir middel voor de behandeling van COPD. In klinisch onderzoek blijkt danirixin goed verdragen te worden. De meeste bijwerkingen zijn niet ernstig.

Het belangrijkste doel van deze studie is de evaluatie van de klinische werkzaamheid en veiligheid van 5 doseringen danirixin in vergelijking met placebo bij proefpersonen met COPD.

Doel van het onderzoek

Primair:

Vaststellen van de dosisrespons van danirixin in vergelijking met placebo op de incidentie en Ernst van respiratoire verschijnselen bij proefpersonen met COPD en vergelijking van de veiligheid van danirixin met die van placebo.

Secundair:

Beoordeling van het jaarlijkse aantal matige tot ernstige COPD exacerbaties, verdere karakterisering van de klinische activiteit, karakterisering van de farmacokinetiek van danirixin.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind (voor de sponsor open), placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. Baseline metingen gedurende 7 dagen (EXACT/E-RS:COPD, fysieke activiteit en gebruik van hulpmedicatie). Daarna randomisatie (1:1:1:1:1):

* 1 van 5 doseringen danirixin (5, 10, 25, 35, 50 mg 2 keer per dag)

of

* placebo

gedurende 24 weken.

Er zijn 3 interimanalyses voor deze studie gepland: 1. PK nadat 10 proefpersonen uit elke groep bezoek 3 hebben afgelegd; 2. analyse gebaseerd op de E-RS:COPD nadat 150 proefpersonen klaar zijn met de eerste 3 behandelmaanden; 3. nadat 450 deelnemers de eerste v6 behandelmaanden hebben afgesloten. De uitkomsten van de 3e interimanalyse zullen gebruikt worden voor de besluiten m.b.t. de verdere ontwikkeling van danirixin. Bij deze laatste interim-analyse zullen alle werkzaamheids- en veiligheidsparameters worden betrokken.

Naar schatting 600 proefpersonen (700 te screenen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met danirixin of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van danirixin.

Belasting:

11-12 bezoeken in 32 weken.

Lichamelijk onderzoek: 5 keer.

Bloedafnames: max. 11 keer (175 ml bloed in totaal).

Zwangerschapstest: 8 keer.

Longfuncties: 4 keer.

ECG: 5 keer.

Longfoto: 1 keer.

Gehele studieperiode: 1. Dagelijks dagboekje gebruik hulpmedicatie, bijwerkingen, 2. Vragenlijst symptomen.

Vragenlijsten: medische consumptie, symptomen, kwaliteit van leven.

Optioneel: bloedmonster (6 ml) genetisch onderzoek, farmacokinetische meetdag 12 uur, 9 bloedafnames (2 ml/keer).

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
Zeist 3705 LZ
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Huis ter Heideweg 62
Zeist 3705 LZ
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)

- * 40 tot en met 80 jaar oud.
- * COPD op basis van de huidige richtlijnen van de ATS/ERS.
- * Symptomen, incl. chronisch hoesten, hypersecretie van sputum en dyspnoe op de meeste dagen van minimal de afgelopen 3 maanden.
- * Gedocumenteerde voorgeschiedenis met een/meerdere COPD exacerbaties in het voorgaande jaar. Zie protocol pagina 28 voor details.
- * Huidige of vroegere roker met een rookhistorie van sigaretten van *10 pakjaren. Zie protocol pagina 28 voor details.
- * Vrouwelijke deelnemer die kinderen kan krijgen en mannelijke deelnemer die akkoord gaat met het volgen van de anticonceptievoorschriften in appendix 5 van het protocol gedurende de behandelperiode en gedurende minimal 60 uur na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Andere klinisch relevante longziekte (anders dan COPD).
- * Alfa-1-antitrypsine deficiëntie.
- * Minder dan 14 dagen sinds het afsluiten van een kuur met antibiotica of orale corticosteroïden vanwege een recente COPD exacerbatie.
- * Perifere neutrofielen $<1.5 \times 10^9/l$.
- * Pneumonie (bevestigd met X-thorax of CT-scan) in de laatste 3 maanden voor screening.
- * X-thorax of CT-scan met bewijs van een klinisch relevante afwijking, die niet aan de aanwezigheid van COPD toegeschreven lijkt te kunnen worden (historische beelden tot maximaal 1 jaar voor de screening kunnen gebruikt worden).
- * Huidige of chronische aanwezigheid van een leverziekte of bekende lever- of galafwijkingen. Uitzonderingen zie protocol pagina 30.
- * Afwijkend ECG of klinisch relevante ECG bevinding. Zie protocol pagina 30 voor details.
- * Vroegere of bijkomende therapie: zie protocol pagina 30 voor details.

* Vroegere of huidige ervaring met klinische studies: zie protocol pagina 31 voor details.

* Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-09-2017
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	danirixin
Generieke naam:	danirixin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
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	EUCTR2016-003675-21-NL
CCMO	NL60702.100.17
Ander register	www.gskclinicalstudyregister.com (205724); clinicaltrials.gov (registratienummer n.n.b.)