

Fase IIb gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de geschikte dosering(en) van nemiralisib (GSK2269557), dat wordt toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling in vergelijking met alleen de gebruikelijke behandeling bij proefpersonen bij wie een acute matige of ernstige verergering is vastgesteld van chronische obstructieve longziekte (COPD) (studie 200879)

Gepubliceerd: 14-08-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair: Beoordeling van de dosisrespons van nemiralisib toegevoegd aan de standaardbehandeling in vergelijking met placebo plus standaardbehandeling bij proefpersonen met een acute matige tot ernstige exacerbatie van COPD. Secundair: Dosisrespons en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46452

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

200879

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

COPD; chronische obstructieve longziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, Exacerbatie, GSK2269557, Nemiralisib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Verandering van baseline in dalspiegel FEV1 op dag 84, gemeten na bronchodilatatie.

Secundaire uitkomstmaten

COPD exacerbaties de behandelperiode van 12 weken. Tijd tot volgende

exacerbatie. Dalspiegel FEV1 gemeten voor en na bronchodilatatie op dag 14, 28,

56 en 84. Tijd tot Herstel van exacerbatie. Ernst van volgende exacerbatie(s).

COPD Assessment Test (CAT). St. George's Respiratory Questionnaire. Gebruik van hulpmedicatie. PK parameters. Bijwerkingen.

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 intacte 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.

Fosfoinositide 3-Kinase Delta (PI3Kd) wordt verondersteld een rol te spelen in een aantal epitheliale processen die van belang zijn voor de ontwikkeling van COPD. Daarom zou een PI3Kd remmer in staat kunnen zijn om een aantal van deze processen te onderdrukken. Een flink aantal macrofagen schijnt in COPD op een andere manier geactiveerd te worden. Hun mogelijkheden tot fagocytose van infectieuze pathogenen is verminderd door deze alternatieve activatie. PI3Kd is een van de mediators die betrokken is bij dit alternatieve fenotype in macrofagen en daarom gaan we ervan uit dat remming van PI3Kd zou kunnen leiden dat de activatie van macrofagen weer in de richting van het klassieke fenotype zou kunnen worden omgebogen, dat de klaring van bacteriën (een belangrijke oorzaak van COPD exacerbaties) ondersteunt. Neutrofielen en T-cellen zijn de twee belangrijkste inflammatoire celtypen die betrokken zijn bij de pathogenese van COPD en beide zijn het doelwit van PI3Kd remmers.

Nemiralisib is een krachtige en hoogst selectieve inhaleerbare PI3Kd remmer, die wordt ontwikkeld als een anti-inflammatoir geneesmiddel voor de behandeling van ontstekingsziekten van de luchtwegen.

Deze studie is in de eerste plaats opgezet om de dosisrespons, werkzaamheid en veiligheid te evalueren van 6-7 doseringen nemiralisib (12.5, 50, 100, 250, 500, en 750 [en mogelijk later 25] mcg per inhalatie, 1 inhalatie per dag) en placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling gedurende 12 weken bij proefpersonen met een matige tot ernstige exacerbatie van COPD. De standaardbehandeling van een exacerbatie wordt voor dit onderzoek gedefinieerd als orale of systemische corticosteroïden plus antibiotica. Na de behandelperiode van 12 weken volgt een vervolgperiode van 12 weken om een eventueel voordeel van de behandeling met nemiralisib ook na het stoppen te evalueren.

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordeling van de dosisrespons van nemiralisib toegevoegd aan de standaardbehandeling in vergelijking met placebo plus standaardbehandeling bij proefpersonen met een acute matige tot ernstige exacerbatie van COPD.

Secundair:

Dosisrespons en werkzaamheid. Behandel-effect op symptomen die wijzen op een exacerbatie en op de gezondheidstoestand met behulp van vragenlijsten. Gebruik van hulpmedicatie. Populatiefarmacokinetiek. Veiligheid en verdraagbaarheid.

Onderzoeksopzet

Fase IIb, multicenter, gerandomiseerd, gestratificeerd (naar ernst van de COPD exacerbatie en naar deelname aan de PK substudie), dubbelblind (voor de sponsor open), placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. Studiemedicatie (nemiralisib of placebo) toegevoegd aan standaardbehandeling voor een exacerbatie van COPD.

Randomisatie naar 7 behandelgroepen: nemiralisib (12.5, 50, 100, 250, 500, and 750 mcg, 1 inhalatie per dag) en placebo.

Mogelijk wordt nog een groep met 25 mg nemiralisib toegevoegd na de interimanalyse.

Screening (1 bezoek, mag gecombineerd worden met 1e bezoek van behandelperiode), behandelperiode (12 weken), vervolgperiode (12 weken).

Naar schatting 1.250 proefpersonen (ca. 1.660 te screenen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met nemiralisib of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van nemiralisib.

Belasting:

9 bezoeken in 24 weken.

Lichamelijk onderzoek: 7 keer.

Bloedafnames: max. 6 keer (170 ml bloed in totaal).

Zwangerschapstest: 5 keer.

Longfuncties: 8 keer.

ECG: 4 keer.

Longfoto/CT-scan: 1 keer.

Gehele studieperiode: Dagelijks elektronisch dagboekje over o.a. gebruik hulpmedicatie, bijwerkingen.

Vragenlijsten: COPD klachten en exacerbaties.

Optioneel: bloedmonster (6 ml) genetisch onderzoek, 2 farmacokinetische meetdagen van 1-6 uur, 3 bloedafnames/dag (12 ml in totaal), sputum ophoesten voor onderzoek naar biomarkers en ziektekiemen.

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)

- * Mannen en vrouwen 40 tot 80 jaar.
- * Huidige of vroegere roker met een anamnese van * 10 pakjaren.
- * Acute exacerbatie van COPD waardoor een escalatie van de therapie nodig is met orale of systemische corticosteroïden en antibiotica. Zie protocol pagina 41-42 voor details.
- * Gewicht * 45 kg en BMI 16 t/m 35 kg/m².
- * Vrouwelijke deelnemer die kinderen kan krijgen en mannelijke deelnemer die akkoord gaan met het volgen van de anticonceptievoorschriften in appendix 5 van het protocol gedurende de behandelperiode en gedurende minimaal 60 uur na de laatste dosis van de

onderzoeksmedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Astma.
- * Acute respiratoire acidose, zie protocol pagina 42 voor details.
- * Matige/ernstige exacerbatie van COPD waarvoor de standaardbehandeling gestart is >48 uur sinds de diagnose.
- * Andere klinisch relevante longziekte (anders dan COPD), zie protocol pagina 43 voor details.
- * Eerdere of bijkomende behandelingen, zie protocol pagina 44-45 voor details.
- * Anamnese met regelmatig alcoholgebruik: Gedefinieerd als een gemiddeld wekelijks gebruik van >28 eenheden voor mannen en >21 eenheden voor vrouwen in de laatste 6 maanden, zie protocol pagina 43 voor details.
- * Vroegere of huidige ervaring met klinische studies: zie protocol pagina 45 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:	29-01-2018
Aantal proefpersonen:	41
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nemiralisib
Generieke naam: nemiralisib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-08-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-01-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2018
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	EUCTR2017-001074-42-NL
CCMO	NL62318.100.17
Ander register	www.gskclinicalstudyregister.com (reg_nr. 200879), www.clinicaltrials.gov (reg_nr. n.n.b.)