

GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB-ONDERZOEK MET PARALLELE GROEPEN OM DE VEILIGHEID VAN SELNOFLAST TE BEOORDELEN BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCHE OBSTRUCTIEVE LONGZIEKTE

Gepubliceerd: 08-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair: Beoordelen van het veiligheidsprofiel van selnoflast in vergelijking met dat van placebo
Secundair:- Evalueren van de werkzaamheid van selnoflast in vergelijking met die van placebo- Beoordelen van de farmacokinetische eigenschappen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51550

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Roche BP43098 Studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

COPD; long aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Overige ondersteuning: F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, Fase 1, SELNOFLAST

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie, ernst en oorzakelijk verband van bijwerkingen (AE's), incidentie van ernstige AE's (SAE's) en AE's die leiden tot stopzetting van de behandeling
- Incidentie van abnormale laboratoriumbevindingen
- Incidentie van abnormale vitale functies en elektrocardiogram (ECG) parameters

Secundaire uitkomstmaten

Verandering in:

- Pre-bronchodilatator (pre-BD) geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)
 - Post-bronchodilatator (post-BD) FEV1
 - Pre-BD FEV1-percentage van voorspeld
 - Post-BD FEV1-percentage van voorspeld
 - Pre-BD totale longcapaciteit (TLC)
 - Pre-BD restvolume (RV)
 - Pre-BD functionele restcapaciteit (FRC)
 - RV/TLC-verhouding
 - Pre-BD geforceerde expiratoire stroom over het midden
- 2 - GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB-ONDERZOEK MET PARALLEL ...

14-05-2025

- de ene helft van de FVC (FEF25-75)

- Post-BD FEF25-75

Farmacokinetische parameters van R07486967 in bloed door PK-populatieanalyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) wordt gekenmerkt door luchtstroombeperking die meestal progressief is en gepaard gaat met chronische luchtwegontsteking. De beperking van de luchtstroom wordt veroorzaakt door een combinatie van kleine luchtwegen, ziekte en parenchymale vernietiging (emfyseem) en kan gepaard gaan met afwijkingen in de gasuitwisseling en hyperinflatie. Klinisch zijn de kenmerkende symptomen van COPD kortademigheid, hoesten en sputumproductie. In 2013 was COPD wereldwijd de vierde doodsoorzaak en er wordt voorspeld dat COPD in 2020 de derde doodsoorzaak zal worden.

Wereldwijde schatting van de algemene prevalentie van COPD in stadium 2 is 10,1%. De huidige behandeling van COPD omvat niet-farmacologische (d.w.z. stoppen met roken) en farmacologische (d.w.z. luchtwegverwijders, inhalatie- en systemische corticosteroïden, methylxanthinen en fosfodiësteraseremmers) interventies. Inflammasomen zijn grote multimere eiwitcomplexen die de cellulaire immuniteit en homeostase actief reguleren door microbiële of andere gevaarsignalen te detecteren en erop te reageren. De hypothese is dat het blokkeren van het NLRP3-inflammasoom door selnoflast de ontsteking in de longen van patiënten met COPD kan dempen, waardoor de symptomen verminderen en de longfunctie verbetert.

selnoflast is een selectieve en omkeerbare NLRP3-inflammasoomremmer met een klein molecuul waarvan is aangetoond dat het de afgifte van IL-1 β ex vivo remt.

De resultaten van het Fase I-onderzoek toonden aan dat meerdere doses selnoflast, oraal toegediend als 450 mg eenmaal daags (QD) of 180 mg tweemaal daags (BID) gedurende 7 dagen, veilig waren en goed werden verdragen door gezonde vrijwilligers. De farmacokinetische (PK) resultaten lieten een snelle absorptie van selnoflast zien, een matige halfwaardetijd en geen indicatie van verandering in de blootstelling bij herhaalde dosering gedurende 7 dagen.

BP43098 studie is de eerste studie waarbij selnoflast wordt gedoseerd bij deelnemers met COPD om de PK op bloedniveau te beoordelen. Een therapeutisch effect op longfunctieparameters of door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's) bij COPD kan beperkt zijn, aangezien de behandelingsduur slechts 4 weken is. Veiligheidsgegevens bij gezonde vrijwilligers uit de Fase I-studie zijn beschikbaar en samengevat in het Investigators Brochure. Potentiële

risico's die waren geïdentificeerd op basis van klinische ervaring bij gezonde vrijwilligers en niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens bij de relevante diersoorten zullen in deze studie nauwlettend worden gevolgd. De inclusiecriteria, het ontwerp en de goedgekeurde procedures worden geschikt geacht voor de veilige uitvoering van het geplande onderzoek. Deelnemers zullen tijdens het onderzoek nauwlettend worden gecontroleerd op veiligheid in overeenstemming met de standaardpraktijken en onder strikte medische observatie. De geselecteerde dosis van 200 mg BID zal naar verwachting een hogere blootstelling veroorzaken dan die waargenomen na toediening van 180 mg BID, maar een lagere blootstelling dan die waargenomen na toediening van 450 mg QD. Zowel 180 mg BID als 450 mg QD werden gedurende 7 dagen toegediend in het Fase 1 onderzoek en werden goed verdragen.

Doel van het onderzoek

Primair: Beoordelen van het veiligheidsprofiel van selnoflast in vergelijking met dat van placebo

Secundair:

- Evalueren van de werkzaamheid van selnoflast in vergelijking met die van placebo
- Beoordelen van de farmacokinetische eigenschappen van selnoflast en metaboliet(en) waar nodig

Onderzoeksopzet

Dit is een fase Ib, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie met parallelle groepen van selnoflast bij deelnemers met COPD met een inflammatoir fenotype en een voorgeschiedenis van exacerbaties die worden behandeld met ten minste één langwerkende bronchodilaterende inhalatormedicatie (langdurig -werkende -agonist [LABA] en/of langwerkende muscarine-antagonist [LAMA]).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek duurt ongeveer 12 weken. Nadat de screening is voltooid, worden in aanmerking komende deelnemers gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 om selnoflast of placebo te ontvangen en beginnen ze met een geblindeerde placebo-inloop van 2 weken. Randomisatie zal worden gestratificeerd naar rookstatus (huidig/voormalig) om een verhouding van ongeveer 1:1 te verkrijgen tussen de twee behandelingsarmen binnen elk stratum. Na de laatste dosis geblindeerde placebo, krijgen de deelnemers hun baseline-beoordelingen en krijgen ze vervolgens een behandeling met oraal selnoflast 200 mg BID of placebo gedurende 4 weken. Na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel in de placebogecontroleerde periode, gaan alle deelnemers een veiligheidscontroleperiode van 2 weken in. De onderzoeksgeneesmiddelen voor deze studie zijn selnoflast en placebo.

Inschatting van belasting en risico

4 - GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB-ONDERZOEK MET PARALLEL ...

14-05-2025

Een therapeutisch effect op longfunctieparameters of door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's) bij COPD kan beperkt zijn, aangezien de behandelingsduur slechts 4 weken is. Veiligheidsgegevens bij gezonde vrijwilligers uit de Fase I-studie zijn beschikbaar en samengevat in het Investigators Brochure. Potentiële risico's die waren geïdentificeerd op basis van klinische ervaring bij gezonde vrijwilligers en niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens bij de relevante diersoorten zullen in deze studie nauwlettend worden gevolgd.

De inclusiecriteria, het ontwerp en de goedgekeurde procedures worden geschikt geacht voor de veilige uitvoering van het geplande onderzoek. Deelnemers zullen tijdens het onderzoek nauwlettend worden gecontroleerd op veiligheid in overeenstemming met de standaardpraktijken en onder strikte medische observatie. Patiënten zullen procedures ondergaan zoals beschreven in tabel 1 (Schema van activiteiten) van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten: lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografie, medische geschiedenis, ECG, HCRT-scan, bloed- en urinetests, virustests, tests voor drugsmisbruik, alcohol en rook, nasale MLF-monsters, vragenlijsten, spirometrie (pre- en post-BD) en longvolumes, pulsoximetrie, ademhalingstest voor DLCO, ademhalingstest voor FeNO, invullen van vragenlijsten en dagboek.

Contactpersonen

Publiek

F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

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)

- Tussen 35 en 75 jaar (inclusief)
 - Patiënten met een ≥ 12 maanden diagnose van COPD
 - Radiologisch bewijs van luchtinsluiting bij screening op basis van thorax-HRCT uitgevoerd volgens het beeldvormingsacquisitieprotocol en beoordeeld door de centrale beeldlezer
 - Omvang van emfyseem op HRCT bij screening is $< 25\%$
 - GOLD 2020 graad 2/3, gekenmerkt door een post-bronchodilatator geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)/geforceerde vitale capaciteit (FVC) ratio $\leq 0,70$ en een post-bronchodilaterende FEV1 van $\geq 30\%$ en $\leq 79\%$ van voorspeld bij screening en met een exacerbatiegeschiedenis ≥ 2 of ≥ 1 leidend tot ziekenhuisopname in de afgelopen 12 maanden
 - COPD assessment test (CAT) score ≥ 10 en met een klinische diagnose van chronische bronchitis, gekenmerkt door hoesten en sputumproductie op de meeste dagen gedurende minimaal 3 maanden gedurende het afgelopen jaar
 - Deelnemer moet een body mass index (BMI) hebben tussen 18 en 35 kg/m^2
 - Abnormale laboratoriumwaarden: hoge gevoeligheid CRP (hs-CRP) $\geq 3 \text{ mg/L}$ bij screening EN absoluut aantal neutrofielen $\geq 6,0 \times 10^9/\text{L}$ in volbloed bij screening
 - De vitale functies (lichaamstemperatuur, systolische en diastolische bloeddruk, hartslag en ademhalingsfrequentie) worden in zittende positie beoordeeld nadat de proefpersoon ten minste 3 minuten heeft gerust
 - Ongewijzigd standaard zorgregime voor ≥ 4 weken voorafgaand aan screening
 - Ex-rokers met een rookgeschiedenis van minstens 10 pakjaren of huidige rokers met een rookgeschiedenis van minstens 10 pakjaren die gemiddeld < 1 pakjaar roken in de laatste 3 maanden zoals gerapporteerd bij screening
 - In staat om betrouwbare, reproduceerbare longfunctietestmanoeuvres uit te voeren volgens de richtlijnen van de American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)
 - Vrouwelijke deelnemers: vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als ze niet zwanger is, geen borstvoeding geeft, en ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is: Vrouwen die niet zwanger kunnen worden
- 6 - GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB-ONDERZOEK MET PARALLEL ...

of vrouwen die zwanger kunnen worden die ermee instemmen om zich te onthouden of het gebruik van op zijn minst acceptabel anticonceptiemethoden tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 14 dagen na de laatste dosis selnoflast/placebo

- Mannelijke deelnemers: geen anticonceptie vereist voor mannelijke deelnemers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke aandoening of ziekte die tijdens het medisch interview/lichamelijk onderzoek wordt ontdekt en die de patiënt ongeschikt zou maken voor het onderzoek, de patiënt een onnodig risico zou opleveren of het vermogen van de patiënt om het onderzoek af te ronden zou belemmeren
- Bekende actieve of ongecontroleerde bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële of andere infectie, met uitzondering van schimmelinfectie van nagelbedden, inclusief deelnemers die symptomen vertonen die overeenkomen met SARS-CoV-2 binnen 2 weken voorafgaand aan screening
- Positieve polymerasekettingreactie (PCR)-test voor SARS-CoV-2 binnen 6 weken voorafgaand aan dag 1
- Diagnose van ernstige bronchiëctasie in dossier of geschiedenis
- Patiënten met een andere bijkomende longziekte, inclusief maar niet exclusief interstitiële longfibrose, sarcoïdose of een ander granulomateuze of infectieuze proces
- Patiënten behandeld voor actief astma binnen 2 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek
- Elke COPD-exacerbatie of bovenste of onderste luchtweginfectie die antibiotica, orale steroïden of ziekenhuisopname vereist binnen 2 weken voorafgaand aan screening, tijdens de screeningperiode of tijdens de aanlooperperiode
- Patiënten die langdurige zuurstoftherapie nodig hebben voor hypoxemie overdag
- Patiënten met de diagnose alfa-1-antitrypsinedeficiëntie
- Geschiedenis van longtransplantatie of maligniteit van een orgaansysteem (anders dan gelokaliseerd basaalcelcarcinoom van de huid) in de afgelopen 5 jaar
- Elke chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van geneesmiddelen aanzienlijk zou kunnen veranderen, of die de proefpersoon in gevaar kan brengen in geval van deelname aan het onderzoek
- Geschiedenis van klinisch significante ECG-afwijkingen of ECG-afwijkingen bij screening of baseline
- Bekende familiegeschiedenis of bekende aanwezigheid van lang QT-syndroom
- Patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom in de 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
- Patiënten met een voorgeschiedenis van bypassoperaties aan de kransslagader of andere grote vaatchirurgie binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

- Bewijs van urinewegobstructie of moeite met plassen
 - Geschiedenis van een klinisch significante leverziekte of cirrose
 - Significante ziekte niet verdwenen binnen 2 weken voorafgaand aan screening
 - Gebruik van systemische steroïden, ICS, theofylline en fosfodiësterase 4 (PDE4)-remmers binnen 4 weken na screening
 - Vaccins binnen 4 weken voor de eerste dosis
 - Huidige behandeling met medicijnen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen
 - Donatie of verlies van 450 ml of meer bloed binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosering, of langer indien vereist door lokale regelgeving
 - Plasmadonatie > 150 ml binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosering
 - Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen op het moment van inschrijving, of binnen 5 halfwaardetijden na inschrijving, of binnen 30 dagen, welke van beide het langst is; of langer indien vereist door lokale regelgeving
 - Geschiedenis van overgevoeligheid voor de onderzoeksgeneesmiddelen of voor geneesmiddelen van vergelijkbare chemische klassen of hulpstoffen
 - QTcF > 450 ms bij mannelijke deelnemers en > 470 ms bij vrouwelijke deelnemers aangetoond door ten minste twee ECG's > 30 minuten uit elkaar
 - Leverfunctietestafwijkingen bij screening. Herbeoordeling tijdens de screeningsperiode is eenmalig mogelijk. Deze laboratoriumbeoordeling mag, indien nodig, één keer tijdens de screeningsperiode worden herhaald
 - Bloedarmoede (hemoglobinegehalte > 10,0 g/dL bij screening). Deze laboratoriumbeoordeling mag, indien nodig, één keer tijdens de screeningsperiode worden herhaald
 - Klinisch bewijs van een verminderde nierfunctie zoals aangegeven door klinisch significant abnormale creatinine- of BUN- en/of ureumwaarden, of abnormale urinebestanddelen (bijv. albuminurie) bij screening. Deze laboratoriumbeoordeling mag, indien nodig, één keer tijdens de screeningsperiode worden herhaald
 - Geschiedenis van immunodeficiëntieziekten, waaronder een positief resultaat van de HIV-test (ELISA, CMIA en Western blot)
 - Aanwezigheid van hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of positief voor totaal hepatitis B-kernantilichaam (HBcAb), of positief resultaat van hepatitis C door PCR-test bij screening of binnen 3 maanden voorafgaand aan het starten van de onderzoeksbehandeling
 - Geschiedenis van tuberculose of een positieve Quantiferon Gold-test
 - Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van niet-naleving van medicatie, of die niet in staat of niet bereid zijn om een elektronisch patiëntendagboek in te vullen (platform voor medicatietrouw), of die tijdens de aanlooperperiode geen goede therapietrouw kunnen aantonen
 - Onvermogen om aan alle onderzoeksvereisten te voldoen en een goede therapietrouw aan te tonen tijdens de aanlooperperiode van de behandeling
 - Patiënten met een medische of psychologische aandoening waardoor de patiënt de aard, omvang en mogelijke gevolgen van het onderzoek niet kan begrijpen
 - Patiënten met een voorgeschiedenis van niet in staat zijn om maat 0 capsules door te slikken
 - Geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen de 12 maanden voorafgaand
- 8 - GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB-ONDERZOEK MET PARALLEL ...

aan dosering, of bewijs van dergelijk misbruik zoals aangegeven door de laboratoriumtests die tijdens de screening zijn uitgevoerd

- Klinisch significante voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen die begrip of naleving van het protocol in de weg staan
- Recente (in de afgelopen 3 jaar) en/of terugkerende geschiedenis van autonome disfunctie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selnoflast
Generieke naam:	RO7486967

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2021
Soort:	Eerste indiening

9 - GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD FASE IB-ONDERZOEK MET PARALLEL ...
14-05-2025

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2021-000558-25-NL
CCMO	NL79518.042.21