

# Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek naar veiligheid en duur van het effect van twee enkele geïnhaleerde doseringen, 0.036 mg/kg (12x) en 0.072 mg/kg (24x) van RPL554, een duale PDE \* remmer, in allergische astmaten.

Gepubliceerd: 21-10-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair objectief Het beoordelen van de veiligheid van verneveld PRL554 tijdens 2 enkele, oplopende geïnhaleerde doseringen van 0.036 mg/kg (12X) en 0.072 mg/kg (24X) in allergische astmaten, door gebruik te maken van standaard veiligheidsmetingen...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt          |
| <b>Type aandoening</b>      | Luchtwegaandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34422

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Evaluatie van verneveld RPL554 in astmaten.

### Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

bronchiale astma

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Verona Pharma plc  
**Overige ondersteuning:** Verona Pharma

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, Fosfodiesterase remmers, Veiligheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Respiratoire veiligheid (dwz: effecten op de bovenste en lage luchtwegen).

Gastrolintestinale veiligheid / verdraagzaamheid (dwz: misselijkheid, braken en buikpijn of diaree).

Cardiovasculaire veiligheid (dwz: klinisch relevante effecten op hartfrequente en ritme, geleidingstijden en de bloeddruk (zittend)).

Veiligheid mbt de bloedchemie dmv standaard bepalingen.

Volledig hematologische beoordeling (dwz: cel telling en de stolling status)

Symptomen en adverse events.

Subjectieve verdraagzaamheid (dwz: smaak, nasmaak, geur alsook nasale irritatie)

### Secundaire uitkomstmaten

Een toename van de FEV1 na dosering (uitgedrukt als percentuele verandering tov baseline FEV1 op t=0) over tijd.

Farmacokinetiek bepalingen, bijvoorbeeld Cmax

Adverse Events

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

RPL554 is een duale remmer van twee subtypes (3 en 4) fosfodiesterase (PDE) enzymen. Deze twee subtypes zijn betrokken bij inflammatoire respiratoire ziekten, zoals allergisch asthma en rhinitis. PDE 3 remmers hebben broncho dilatoire effecten, terwijl PDE4 remmers anti-inflammatoire eigenschappen hebben. Farmacologisch bewijs uit dierproeven suggereert dat RPL554 therapeutisch effectief zou kunnen zijn bij allergisch astma en rhinitis.

Een recente gecombineerde fase I/II studie, opgezet om te kijken naar de veiligheid en het klinische effect van RPL554 bij een dosis range van 0.003 to 0.072 mg/kg in een adaptieve studieopzet, is recent afgerond op het CHDR in Leiden, Nederland. Uit deze studie blijkt dat RPL554 zowel veilig en zelfs al effectief is bij een enkele geïnhaleerde dosering (0.003-0.018 mg/kg) in 18 gezonde vrijwilligers, 16 allergisch astmaten en 10 patiënten met allergische rhinitis. In 16 mannelijke patiënten met klinisch stabiel mild tot matige allergisch astma, een enkele geïnhaleerde dosis van RPL554 (3X = 0.009 mg/kg en 6X = 0.018 mg/kg) werd een bronchodilatoir effect gezien met een gemiddelde maximale toename van de FEV1 van 15% tov baseline, en met daarnaast een bronchiaal beschermend effect blijkend uit een gemiddelde toename van de PC20 methacholine van bijna 1.5 verdubbende doseringen tov placebo.

### Doel van het onderzoek

Primair objectief

Het beoordelen van de veiligheid van verneveld PRL554 tijdens 2 enkele, oplopende geïnhaleerde doseringen van 0.036 mg/kg (12X) en 0.072 mg/kg (24X) in allergische astmaten, door gebruik te maken van standaard veiligheidsmetingen met intensieve monitoring voor eventuele cardiovasculaire effecten.

Secundair objectieven:

Het onderzoeken van de aanvang, de grootte en de duur van bronchodilatoire effecten van RPL554 dmv de maximale toename tov baseline (pre-bronchodilatoir) FEV1 en de duur van het bronchodilatoire effect (in FEV1) over tijd.

Het onderzoeken van de farmacokinetiek van RPL554, inclusief de relatie tussen PK en bronchus dilatatie, en de relatie tussen PK en bijwerkingen over de tijd.

### Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd dubbelblind placebo gecontroleerd parallel fase II

onderzoek om de veiligheid van twee enkele oplopende doseringen van 0.036 mg/kg (12X) en 0.072 mg/kg (24X) met RPL554 in allergische astmaten te onderzoeken. In deze adaptieve studie opzet, zal RPL554 0.072 mg/kg (24X) alleen worden onderzocht indien RPL554 0.036 mg/kg (12X) als veilig is gebleken en de veiligheid criteria voor de dosis verhoging zijn gehaald (zie paragraaf 6.1.1)

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

RPL554 of placebo

### **Inschatting van belasting en risico**

Bij de medische keuring kunnen klinische significante afwijkingen gevonden worden, de methacholine provocatie testen kunnen voor benauwdheid zorgen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Verona Pharma plc

Suite 21 Alpha House, 100 Borough High Street  
London SE1 1LB  
GB

### **Wetenschappelijk**

Verona Pharma plc

Suite 21 Alpha House, 100 Borough High Street  
London SE1 1LB  
GB

## **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 of vrouwen (die geen kinderen meer kunnen krijgen (bijv. postmenopauzaal)).  
Niet rokers.

Een gedocumenteerde milde tot matige aanhoudende astma waarbij slechts bete-agonisten op een zo nodig basis worden gebruikt.

Klinisch stabiele astma / baselijn pre-bronchodilatoire FEV1 waarde binnen 10% (eerste studiedag tov de keuring).

Pre-bronchodilatoire FEV1 > 70% van de voorspelde waarde.

Bronchiale hyperreactiviteit aangetoond met methacholine met een PC20Meth van  $\leq 8$  mg/mL bij de keuring.

Een gedocumenteerde allergie aangetoond door middel van een huidpriktest.  
Gezond.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Desensitisatie therapie in de afgelopen 5 jaar.

Ernstige verergering (van astma en of allergie) waarvoor ziekenhuis evaluatie nodig was.

Onstabiele / ongecontroleerde aandoeningen 3 weken voor aanvang van de studie.

Klinisch significante aandoeningen.

Deelname aan een ander wetenschappelijk onderzoek met een nieuw geneesmiddel in de afgelopen drie maanden voorafgaand aan de keuring.

Bekende overgevoeligheid voor het geneesmiddel of bestanddelen.

Alcohol misbruik in het heden of verleden.

Overmatig cafeïne gebruik.

Verlies van 250 ml bloed of meer in drie maanden voorafgaand aan de keuring.

Abnormale klinisch relevante lab of urine uitslagen.

## 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: | 11-11-2010            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | geen         |
| Generieke naam: | geen         |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 21-10-2010                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 08-11-2010                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |

## 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  | EUCTR2010-021349-36-NL |
| CCMO     | NL33795.058.10         |