

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van INS1007, eenmaal daags toegediend gedurende 24 weken bij proefpersonen met niet-cystische fibrose-bronchiëctasie - het Willow-onderzoek.

Gepubliceerd: 29-11-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstelling: Het evalueren van het effect van INS1007 in vergelijking met placebo op de tijd tot de eerste pulmonale exacerbatie gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode. Secundaire doelstellingen: 1. Het evalueren van het effect...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48711

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Willow studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Niet-cystische fibrose-bronchiëctasie - Longziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Insmed Incorporated

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Niet-cystische fibrose-bronchiëctasie, Werkzaamheid/veiligheid INS1007

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt is de tijd tot de eerste pulmonaire exacerbatie gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.

Een pulmonaire exacerbatie wordt in dit onderzoek beschreven als het voor minstens 48 uur hebben van 3 of meer van de volgende symptomen, leidend tot de beslissing van een arts om antibiotica voor te schrijven:

- 1 verhoogde hoest;
- 2 verhoogd sputumvolume of wijziging in consistentie sputum;
- 3 verhoogde pusvorming in het sputum;
- 4 verhoogde kortademigheid en/of verlaagde tolerantie voor lichaamsbeweging;
- 5 vermoeidheid en/of zwakte;
- 6 hemoptoë.

Proefpersonen aan chronische behandeling met macroliden wiens enige verandering in behandeling bestaat uit aanpassing van dosis of frequentie, komen niet in aanmerking voor de definitie van exacerbatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Verandering ten opzichte van de basislijn in de score voor het domein ademhalingssymptomen van de QOL-B gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.
2. Verandering ten opzichte van screening in post-bronchodilator FEV1 gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.
3. Verandering in concentratie actief NE in het sputum van voorafgaand aan behandeling (gedefinieerd als het gemiddelde van de concentraties bij screening en op dag 1) ten opzichte van tijdens de behandeling (gedefinieerd als het gemiddelde van de concentraties in week 12 en week 24).
4. Percentage pulmonaire exacerbaties (aantal evenementen per persoon/tijd) gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.

Veiligheidseindpunten:

De veiligheidseindpunten zullen AE*s, metingen van 12-afleidingen ecg, testresultaten van klinische laboratoria, metingen van vitale functies, resultaten van lichamelijk onderzoek en PFT-metingen omvatten. Bijwerkingen van

bijzonder belang (Adverse Events of Special Interest, AESI*s) die opgetekend zullen worden, omvatten hyperkeratose, paradontitis/gingivitis en andere infecties.

Farmacokinetische eindpunten:

De PK-parameters, zoals geschat aan de hand van niet-compartmentale analysemethoden, zal maximum plasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot maximum plasmaconcentratie (T_{max}), gemiddelde plasmaconcentratie in steady state (C_{ss}), maximum plasmaconcentratie in steady state (C_{maxss}), tijd tot maximum plasmaconcentratie in steady state (T_{maxss}), minimum plasmaconcentratie in steady state (C_{minss}) en gebied onder de plasmaconcentratiecurve vanaf 0 tot 8 uur (AUC_{0-8}) omvatten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bronchiëctasie is een ziekte die gekenmerkt wordt door een plaatselijke, onomkeerbare vergroting van bronchiën en bronchiolen, wat kan leiden tot belemmerde ademhaling veroorzaakt door afwijkende mucusproductie. Symptomen van bronchiëctasie omvatten doorgaans een chronisch droge of natte hoest. Andere symptomen omvatten kortademigheid, bloed ophoesten en pijn op de borst. Piepende ademhaling en trommelstokvingers kunnen zich ook voordoen. Mensen met de ziekte krijgen vaak ook frequente longontstekingen.

Proefpersonen die NCFBE hebben, ervaren pulmonaire exacerbaties met een gemiddelde frequentie van 1,5 tot 6 per jaar. Momenteel is er geen standaardzorg voor profylactische farmacologische behandeling van NCFBE. Het primaire doel van behandeling is het behandelen van de onderliggende oorzaak, het voorkomen van ziekteprogressie, het behouden of verbeteren van de longfunctie en het verbeteren van de symptomen en de kwaliteit van leven.

INS1007 is een krachtige, selectieve, competitieve en omkeerbare DPP1-blokker waarvan aangetoond is dat het de vorming remt van de drie actieve NSP*s bij

rijpende neutrofielen in vitro en in vivo.

Men heeft de hypothese naar voor gebracht dat de functionele remming van NSP*s door een DPP1-remmer zoals INS1007 de ontsteking en hypersecretie van mucus zal verminderen, wat leidt tot vertraging van longweefselvernietiging en het verminderen van de exacerbatiesnelheid bij proefpersonen met neutrofiele longaandoeningen met een protease gedreven pathologie zoals NCFBE. Dit onderzoek zal evalueren of deze hypothese al dan niet bevestigd kan worden.

Men heeft gepostuleerd dat toediening van INS1007 kan leiden tot gunstige effecten voor patiënten die leiden aan NCFBE, via vermindering van ontsteking en hypersecretie van mucus, wat leidt tot een verbetering in ademhalings symptomen (bijv. hoest en productie van sputum) en longfunctie (bijv. FEV1) en een vermindering in het percentage exacerbatie. Aangezien INS1007 stroomopwaarts van NE inwerkt en twee andere NSP*s remt die gereguleerd worden door DPP1, kan het een grotere impact hebben op het vertragen van de progressie van longschade bij patiënten met NCFBE, in vergelijking met remming van NE op zich.

Overwegende de mogelijke voordelen voor proefpersonen met NCFBE, alle beschikbare gegevens over INS1007 uit de niet-klinische toxiciteitsonderzoeken, de 2 fase 1-onderzoeken en de op te stellen risico verminderende strategieën, wordt dit onderzoek naar oordeel van de onderzoeker beschouwd een gunstige risico/batenbalans te hebben.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het evalueren van het effect van INS1007 in vergelijking met placebo op de tijd tot de eerste pulmonale exacerbatie gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.

Secundaire doelstellingen:

1. Het evalueren van het effect van INS1007 in vergelijking met placebo op de kwaliteit van leven (KvL), zoals beoordeeld door de score op het domein ademhalings symptomen in de vragenlijst over kwaliteit van leven - bronchiëctasie (Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis, QOL-B) gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.

2. Het evalueren van het effect van INS1007 in vergelijking met placebo op de longfunctie, zoals gemeten door geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.

3. Het evalueren van het effect van INS1007 in vergelijking met placebo op de concentratie van actieve neutrofielelastase (NE) in het sputum, zoals gemeten door het verschil tussen de concentratie voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling.

4. Het evalueren van het effect van INS1007 in vergelijking met placebo op het percentage pulmonale exacerbatie gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode.

Veiligheidsdoelstelling

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van INS1007 in vergelijking met placebo, gebaseerd op bijwerkingen (Adverse Events, AE*s), vitale functies en metingen met een elektrocardiogram (ecg), lichamelijke onderzoeken, longfunctietests en evaluaties van klinische laboratoria.

Farmacokinetische doelstellingen:

1. Het evalueren van de farmacokinetiek (FK) van INS1007.
2. Het beoordelen van de relatie tussen FK-metingen voor INS1007 en metingen van doeltreffendheid, veiligheid en biomarkers (bijv. concentraties van actief NE in sputum en door reagens gestimuleerd bloed).

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch, multinational fase 2-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid en van de FK van INS1007 24 weken lang eenmaal daags (QD) toegediend bij proefpersonen met niet-cystische fibrose-bronchiëctasie (NCFBE).

Dit multicentrisch onderzoek zal uitgevoerd worden in ongeveer 120 centra. Registratie is competitief door alle centra. Door deze centra zullen naar planning 240 proefpersonen met NCFBE gerandomiseerd worden.

Proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd worden naar 3 behandelingsgroepen (80/groep) om ofwel 10 mg of 25 mg INS1007 of overeenkomstige placebo krijgen. Randomisatie zal gestratificeerd worden op basis van het feit of het sputum van de screening cultuurpositief is voor *P. aeruginosa* en of de proefpersoon al dan niet op een onderhoudsregime is met macroliden om pulmonaire exacerbatie te voorkomen.

Er zal een screeningsperiode zijn tot 6 weken per proefpersoon. Tijdens de screeningsperiode zal de demografische informatie, medische voorgeschiedenis en rookgeschiedenis van de proefpersoon verkregen worden. Verder zal een lichamelijk onderzoek gedaan worden en de vitale functies worden onderzocht en een sputummonster verkregen worden voor een sputumcultuur. Biomarkers zullen ingezameld worden en verder zullen een laboratoriumtest, zwangerschapstest, ecg, longfunctietest (PFT) en paradontale reiniging en onderzoek uitgevoerd worden.

Proefpersonen waarvan geen radiografische beelden van de borst beschikbaar zijn, zullen een CT scan van de borst ondergaan tijdens de screening (Visit1). Proefpersonen die voldoen aan alle inclusiecriteria, en aan geen van de

bovenstaande exclusiecriteria, behalve dat voor dentale exclusie, zullen verder een tandheelkundig onderzoek ondergaan voor screening op tandcriteria. Proefpersonen die voldoen aan alle geschiktheidscriteria zullen voorafgaand aan randomisatie een paradontale reinigingsprocedure ondergaan.

Proefpersonen zullen gerandomiseerd worden tijdens bezoek 2 (dag 1) en zullen terugkomen voor onderzoeksbezoeken na 2 (bezoek 3), 4 (bezoek 4), 8 (bezoek 5), 12 (bezoek 6), 16 (bezoek 7), 20 (bezoek 8), 24 (bezoek 9) en 28 (bezoek 10) weken.

Er zal een bezoekvenster zijn van ± 3 dagen voor elk van de geplande bezoeken. Tijdens elk bezoek zullen alle beoordelingen en procedures uitgevoerd worden zoals beschreven in hoofdstuk 6 van het protocol. De onderzoeksbehandeling zal toegediend worden tussen bezoek 2 en 9.

Proefpersonen zullen een bezoek voor einde van het onderzoek (bezoek 10) moeten afleggen in week 28 om bloed- en sputummonsters af te laten nemen voor biomarkerbeoordeling en om informatie in te zamelen over AE*s en gebruik van gelijktijdige medicatie. Een PK-monster zal verzameld worden van elk van de proefpersonen die deelnemen aan het PK deelonderzoek.

Farmacokinetisch deelonderzoek:

Een PK deelonderzoek zal uitgevoerd worden in een beperkt aantal centra (geen deelname van NLD). Proefpersonen die zich registreren in deze beperkte centra zullen intensieve PK-monstername ondergaan. Maximaal 36 patiënten zullen opgenomen worden in het PK deelonderzoek. Voor proefpersonen die deelnemen aan het PK deelonderzoek, zal het tijdvenster voor bezoek 4 ± 5 dagen bedragen. Daarnaast zal bij proefpersonen die niet deelnemen aan het PK deelonderzoek beperkte PK monstername plaatsvinden in alle centra die de infrastructuur bezitten om PK-monstername te verwerken. (zie rubriek 7.6.1). Farmacokinetische monsters zullen doorlopend als batches geanalyseerd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke proefpersoon zal 24 weken lang de onderzoeksbehandeling krijgen. Het gehele onderzoek zal naar planning maximaal 32 weken in beslag nemen voor elke individuele proefpersoon, vanaf screening (bezoek 1) tot het einde van het onderzoek (bezoek 10).

Inschatting van belasting en risico

Bronchiëctasie is een ziekte met symptomen als een chronisch droge of natte hoest, kortademigheid, bloed ophoesten, pijn op de borst, piepende ademhaling en vaak ook frequente longontstekingen. Proefpersonen die NCFBE hebben, ervaren pulmonaire exacerbaties met een gemiddelde frequentie van 1,5 tot 6 per jaar. Momenteel is er geen standaardzorg voor profylactische farmacologische behandeling van NCFBE. Het primaire doel van behandeling is het behandelen van de onderliggende oorzaak, het voorkomen van ziekteprogressie, het behouden of

verbeteren van de longfunctie en het verbeteren van de symptomen en de kwaliteit van leven.

De verwachting is dat toediening van INS1007 kan leiden tot gunstige effecten voor patiënten die leiden aan NCFBE, via vermindering van ontsteking en hypersecretie van mucus, wat leidt tot een verbetering in ademhalingssymptomen (bijv. hoest en productie van sputum) en longfunctie (bijv. FEV1) en een vermindering in het percentage exacerbatie. Aangezien INS1007 stroomopwaarts van NE inwerkt en twee andere NSP*s remt die gereguleerd worden door DPP1, kan het een grotere impact hebben op het vertragen van de progressie van longschade bij patiënten met NCFBE, in vergelijking met remming van NE op zich.

Overwegende de mogelijke voordelen voor proefpersonen met NCFBE, alle beschikbare gegevens over INS1007 uit de niet-klinische toxiciteitsonderzoeken, de 2 fase 1-onderzoeken en de op te stellen risicoverminderende strategieën, wordt dit onderzoek naar oordeel van de onderzoeker beschouwd een gunstige risico/batenbalans te hebben.

Contactpersonen

Publiek

Insmmed Incorporated

Finderne Avenue, Building 10 10
Bridgewater 088073365
US

Wetenschappelijk

Insmmed Incorporated

Finderne Avenue, Building 10 10
Bridgewater 088073365
US

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)

Proefpersonen die hun ondertekende geïnformeerde toestemming hebben verleend, man of vrouw tussen de 18 en 85 jaar oud, met een body mass index >18,5 bij screening (bezoek 1) en die een klinische voorgeschiedenis hebben die consistent is met NCFBE, zullen in aanmerking komen voor registratie in het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die een primaire diagnose hebben van chronische obstructieve longziekte of astma, die bronchiëctasie hebben omwille van cystische fibrose, hypogammaglobulinemie, gewone variabele immunodeficiëntie, of *1-antitrypsinedeficiëntie, die momenteel rokers zijn zoals gedefinieerd door de criteria van het Center for Disease Control and Prevention, of die momenteel behandeld worden voor een niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfectie, allergische bronchopulmonale aspergillose, tuberculose of een klinische diagnose Papillon-Lefèvre Syndroom hebben, zullen niet in aanmerking komen voor registratie in het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 16-08-2018
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: INS1007
Generieke naam: INS1007

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-08-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-05-2019
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	EUCTR2017-002533-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03218917
CCMO	NL63023.100.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-11-2019

Datum resultaten gemeld: 08-10-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

08-07-2020