

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelle groep, dosering-bepalend onderzoek om de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van BI 1291583 eenmaal daags over een periode van minstens 24 weken bij patiënten met bronchiëctasieën (Airleaf*)

Gepubliceerd: 20-12-2021 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om een niet-platte dosis-respons curve vast te stellen en om de dosis-respons relatie voor 3 orale doseringen van BI 1291583 versus placebo te evalueren, op het primaire eindpunt, tijd tot de eerste...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53709

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CatC remmer Fase II bij bronchiëctasieën (1397-0012) / (Airleaf*)

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

bronchiëctasieën, verwijde en ontstoken bronchiën

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: De Opdrachtgever Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BI 1291583, bronchiëctasieën, CatC remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de tijd tot de eerste longexacerbatie tot aan 48 weken na de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire eindpunt is het aantal exacerbaties per tijd per persoon tot aan 48 weken na de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie.

Secundaire eindpunten:

1) Absolute verandering ten opzichte van baseline in Quality of Life

Questionnaire - Bronchiectasis (QOL-B) respiratory symptoms domain score bij week 24 na de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie

2) Relatieve verandering ten opzichte van baseline in neutrofiele elastase (NE)

activiteit in sputum bij week 12 na de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie

3) Absolute verandering ten opzichte van baseline in de St. George's

Respiratory Questionnaire (SGRQ) Symptoms score bij week 24 na de eerste

toediening van de onderzoeksmedicatie

4) Absolute verandering ten opzichte van baseline in het percentage voorspelde post-bronchodilator 'forced expiratory volume' in een seconde (FEV1%pred) bij week 24 na de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie

5) Optreden van een exacerbatie bij week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bronchiëctasieën is een heterogeen respiratoir syndroom, gekarakteriseerd door een verwijding en ontsteking van de bronchiën. Symptomen zijn onder andere aanhoudende hoest, productie van grote hoeveelheden sputum, dyspnoe, chronische vermoeidheid en hemoptoë. Deze symptomen zijn belastend en zijn vaak geassocieerd met sociaal stigma, urine-incontinentie, angst, depressie en een verminderde kwaliteit van leven.

Bronchiëctasieën wordt gekarakteriseerd door een neutrofiele ontsteking van de bronchiën. Serine proteases verspreid door neutrofielen, zoals neutrofiele elastase, veroorzaken structurele schade aan de luchtwegen, hyperplasie van de slijmproducerende klieren en verminderde slijmklaring. Dit resulteert in een vicieuze cirkel van terugkerende ernstige infecties en verdere schade aan de luchtwegen.

De behoefte aan een effectieve anti-inflammatoire behandeling om de neutrofiele ontsteking van de bronchiën tegen te gaan is hoog.

Dit dosering-bepalende onderzoek onderzoekt BI 1291583 in patiënten met bronchiëctasieën om de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren over een periode van 24 tot 48 weken bij patiënten met bronchiëctasieën.

Zie ook protocol secties 1.1 (medical background) en 1.3 (rationale for performing the trial) voor meer informatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om een niet-platte dosis-respons curve vast te stellen en om de dosis-respons relatie voor 3 orale doseringen van BI 1291583 versus placebo te evalueren, op het primaire eindpunt, tijd tot de eerste longexacerbatie tot 48 weken.

Onderzoeksopzet

3 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelle groep, doseri ... 24-05-2025

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, parallelle groep onderzoek om de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van drie verschillende doseringen van BI 1291583 (oraal, eenmaal daags).

Ongeveer 240 patiënten die voldoen aan de geschiktheidscriteria worden gerandomiseerd in een 2:1:1:2 ratio naar een van de behandelarmen.

Zie ook protocol sectie 3.1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

24 tot 48 weken behandeling met BI 1291538 (oraal, eenmaal daags / qd). - Placebo qd (n = 80) - BI 1291583 1 mg qd (n = 40) - BI 1291583 2.5 mg qd (n = 40) - BI 1291583 5 mg qd (n = 80) Zie ook protocol sectie 4.1.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Proefpersonen bezoeken het ziekenhuis vaker vergeleken met hun reguliere zorgtraject. Daarbij duren bezoeken waarschijnlijk langer. Onderzoeksbezoeken kunnen worden ervaren als intensief en lang. Tijdens de bezoeken worden extra onderzoeken gedaan, waaronder longfunctietesten, en wordt bloed afgenomen. Alle onderzoekshandelingen zijn samengevat in de flowchart van het protocol (p. 5-7).

Risico:

Risico's gerelateerd aan de onderzoekshandelingen zijn samengevat in protocol tabel 1.4.2.

De klinische gegevens van BI 1291583 laten een acceptabel veiligheidsprofiel zien in gezonde vrijwilligers. Er zijn tot op heden geen klinische data beschikbaar van BI 1291583 in patiënten. Een fase II onderzoek met een andere CatC-remmer, brensocatib, heeft aangetoond dat 24 weken behandeling resulteerde in een enigszins verhoogd voorkomen van periodontale ziekte en het loslaten van de bovenste laag van de huid. In eerdere onderzoeken met andere CatC-remmers of met NE-remmers is geen verhoogd risico op infecties gemeld.

Zie ook protocol sectie 1.4.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
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)

- Mannelijke of vrouwelijke patiënten
- Leeftijd van patiënten bij tekenen toestemmingsformulier ≥ 18 en ≤ 85 jaar
- Klinische geschiedenis consistent met bronchiëctasieën (hoest, chronische sputum productie en/of terugkerende respiratoire infecties) en door de bezoeker bevestigde diagnose van bronchiëctasieën d.m.v. computed tomography (CT) scan.
- Geschiedenis van longexacerbaties waarvoor behandeling met antibiotica nodig is. In de 12 maanden voorafgaand aan Visite 1 moeten patiënten het volgende hebben gehad:
 - minimaal 2 exacerbaties, of
 - minimaal 1 exacerbatie en een SGRQ Symptoms score van >40 bij screening visite 1.

Patiënten op stabiele orale of geïnhalerde antibiotica als chronische behandeling voor bronchiëctasieën moeten minimaal 1 exacerbatie hebben gehad sinds de start van de stabiele antibiotica.

- Patiënten die momenteel sputum produceren met een geschiedenis van het chronisch ophoesten van sputum

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- AST en/of ALT $>3.0 \times \text{ULN}$ bij Visite 1, of matige of ernstige leverziekte (gedefinieerd als child-pughscore B of C leverziekte).
- Geschatte glomerular filtration rate (eGFR) volgens de CKD-EPI formule <30 mL/min bij Visite 1.
- Een absoluut aantal neutrofielen in het bloed $<1,000/\text{mm}^3$ bij Visite 1.
- Iedere bevinding tijdens het medische onderzoek en/of labwaarde bepaald bij Screening Visite 1 of tijdens de screeningperiode, die naar het oordeel van de onderzoeker zorgt voor een risico voor de patiënt bij deelname aan het onderzoek.
- Positieve serologische testen voor hepatitis B, hepatitis C, of human immunodeficiency virus (HIV) infectie, of bekende infectiestatus.
- Een huidige diagnose van
 - Cystic Fibrosis
 - Hypogammaglobulinemie
 - Common-variabele immunodeficiency
 - $\alpha 1$ -antitrypsine-deficiëntie behandeld met augmentatietherapie
 - Allergische bronchopulmonale aspergillose waarvoor behandeling plaatsvindt of behandeling nodig is
 - Tuberculose of Non-Tuberculeuze Mycobacteriën waarvoor behandeling plaatsvindt of waarvoor behandeling nodig is volgens lokale richtlijnen [laboratoriumtesten (bijv. een Quantiferon Gold test) kunnen worden uitgevoerd naar oordeel van de onderzoeker]
 - Palmoplantaire keratodermie; of keratoderma climactericum
 - Hypothyreoïdie, myxoedeem, chronisch lymfoedeem met geassocieerde hyperkeratose van de huid, acrocyanose. Als een proefpersoon hypothyreoïdie heeft maar hiervoor wordt behandeld en gecompenseerd, is deelname aan het onderzoek toegestaan
 - Psoriasis die de handpalmen en voetzolen aandoet; of het aangedane percentage lichaamsoppervlak $\geq 10\%$
 - Reactieve artritis (syndroom van Reiter); keratoderma blennorrhagicum
 - Pityriasis rubra pilaris
 - Atopische dermatitis die de handpalmen en voetzolen aandoet; of het aangedane percentage lichaamsoppervlak $\geq 10\%$.
 - Actieve uitgebreide verruca vulgaris, naar het oordeel van de onderzoeker
 - Actieve schimmelinfectie aan de handen en/of voeten die niet adequaat behandeld is en ontvankelijk is voor anti-schimmel therapie, naar het oordeel

van de onderzoeker

- Iedere klinisch relevante (naar oordeel van de onderzoeker) acute respiratoire infectie binnen 4 weken voorafgaand aan Visite 2, of iedere andere acute infectie waarvoor systemische of geïnhalerde anti-infectieuze behandeling nodig is binnen 4 weken voorafgaand aan Visite 2.
- Ieder bewijs van een gelijktijdige ziekte, zoals Papillon-Lefevre Syndroom, relevante longziekten, gastro-intestinale ziekten, leverziekten, nierziekten, cardiovasculaire ziekten, metabole ziekten, immunologische ziekten, of hormonale stoornissen, of patiënten met een verminderd afweersysteem met een hoger risico op invasieve pneumokokkenziekte of andere invasieve opportunistische infecties (zoals histoplasmose, listeriose, coccidioidomycose, pneumocystose), die naar het oordeel van de onderzoeker zorgen voor een risico voor de patiënt bij deelname aan het onderzoek.
- Ontvangst van ieder levend verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan Visite 2.
- Medical condities geassocieerd met periodontale aandoeningen (dient te worden geëvalueerd door een parodontoloog of tandarts).
- Patiënten die moeten of willen doorgaan met het gebruik van uitgesloten medicatie of iedere medicatie mogelijk interfereert met de veilige uitvoer van het onderzoek.

Additionele criteria zijn van toepassing.

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:	01-09-2022

Aantal proefpersonen: 7
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Niet van toepassing
Generieke naam: Niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

8 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelle groep, doseri ... 24-05-2025

Datum:	29-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2024
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	EUCTR2021-003304-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05238675
CCMO	NL79730.100.21