

Een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek met parallelle groepen en een open-label verlenging van BLU-5937 bij volwassen deelnemers met refractaire chronische hoest, waaronder onverklaarde chronische hoest (CALM-1)

Gepubliceerd: 05-12-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513460-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om het effect van BLU-5937 versus placebo op de hoestfrequentie gedurende 24 uur te beoordelen bij volwassenen met RCC (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56306

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BUS-P3-01 (CALM-1)

Aandoening

- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

Chronische hoest, RCC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bellus Health, Inc.

Overige ondersteuning: The pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BLU-5937, Onverklaarde chronische hoest, Refractaire chronische hoest

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

24-uurs hoestfrequentie in week 12 door een hoestmonitor.

- Incidentie van bijwerkingen en SAE's tot week 52
- Incidentie tot week 52
- Voorvallen van stopzetting van de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen

en SAE's

tot week 52

- Voorkomen van bijwerkingen en SAE's die tot week terugtrekking uit het onderzoek hebben geleid

52

- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in vitale functies (systolisch en diastolisch bloed).

druk, hartslag, ademhalingsfrequentie, lichaamstemperatuur, gewicht) bij

Week 52

- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in klinische

laboratoriumwaarden (inclusief mannen).

reproductieve hormonen, hematologische en klinische chemie
parameters) op

Week 52

- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in ECG-waarden in week 52

Secundaire uitkomstmaten

CS-VAS

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in CS-VAS in week 12
- CS-VAS-respons (waarbij een reductie van ≥ 30 mm ten opzichte van de uitgangswaarde in CSVAS-score wordt bereikt) in de week

12

Objectieve hoestfrequentieregistratie

- Frequentie van wakkerhoest in week 12
- 24-uurs hoestrespons (waarmee een reductie van 30% ten opzichte van de basislijn wordt bereikt) bij

Week 12

LCQ

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de LCQ-totaalscore in week 12
- LCQ-respons (waarbij in totaal een stijging van $\geq 1,3$ punten ten opzichte van de uitgangssituatie wordt bereikt score) in week 12

CCD

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in CCD-score (24-uurs

symptoomschaal) op weekbasis

12

- CCD-respons (bereikt $\geq$ MCID-verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde,

24 uur per dag

symptoomschaal) in week 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische hoest wordt gecategoriseerd als hoest die 8 weken of langer aanhoudt. Patiënten met chronische hoest worden beoordeeld op en behandeld voor mogelijke onderliggende oorzaken voordat ze worden aangewezen als refractair. RCC wordt gedefinieerd als chronische hoest nadat de patiënt is behandeld voor een onderliggende medische aandoening en chronische hoest waarbij geen onderliggende medische aandoening is vastgesteld, ondanks de toereikende patiëntbeoordeling. Het wordt verondersteld dat RCC ten minste deels wordt gemedieerd door activatie van P2X3 homotrimerische receptoren op vagale C-vezels die de luchtwegen prikkelen. P2X3-receptoren zijn adenosinetrifosfaat (ATP) kation-gated kanalen die zich bevinden op primaire afferente neuronen in diverse weefsels, waaronder de luchtwegen. Door beschadigde of ontstoken weefsels afgegeven ATP is actief op P2X3-receptoren, wat pijn- of irritatiesignalen oproept die door sensorisch afferente vezels naar de hersenen worden gestuurd. De P2X3-receptor lijkt specifiek een rol te spelen bij overgevoeligheid voor hoest en is aangewezen als belangrijk doelwit bij RCC. Hoewel RCC vaak voorkomt, zijn er geen geneesmiddelen die door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) of het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zijn goedgekeurd voor de behandeling van RCC. LYFNUA® (gefapixant-tabletten 45 mg), een andere P2X3-antagonist, is in Japan en Zwitserland goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met refractaire of onverklaarde chronische hoest. BLU-5937 is een klein-moleculaire, krachtige, selectieve, niet-competitieve P2X3-homotrimerische receptorantagonist die wordt ontwikkeld als mogelijke behandeling voor RCC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513460-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om het effect van BLU-5937 versus placebo op de hoestfrequentie gedurende 24

uur te beoordelen

bij volwassenen met RCC (inclusief onverklaarde chronische hoest) en baseline
24 uur

hoestfrequentie ≥ 8 hoest/uur in week 12.

Om de veiligheid van BLU-5937 versus placebo bij volwassenen met RCC te
bepalen

(inclusief onverklaarde chronische hoest) tot week 52.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde behandeling voorafgegaan door enkelblinde inloop en gevolgd door
een open-label extensie van 24 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksmiddel (25 mg BLU-5937 of 50 mg BLU-5937) of overeenstemmende placebo wordt tweemaal daags oraal ingenomen. Alle BLU-5937-tabletten en de overeenstemmende placebotabletten zijn identiek qua vorm en kleur, maar verschillend qua grootte. Enkelblinde inlooperperiode met placebo: • Alle deelnemers: één (1) overeenstemmende placebotablet van 25 mg en één (1) overeenstemmende placebotablet van 50 mg worden tweemaal daags oraal ingenomen. Gerandomiseerde dubbelblinde behandeling (3 behandelgroepen): • Groep met 25 mg BLU-5937: een (1) actieve tablet van 25 mg en één (1) overeenstemmende placebotablet van 50 mg worden tweemaal daags oraal ingenomen. • Groep met 50 mg BLU-5937: een (1) actieve tablet van 50 mg en één (1) overeenstemmende placebotablet van 25 mg worden tweemaal daags oraal ingenomen. • Groep met placebo van BLU-5937: één (1) overeenstemmende placebotablet van 25 mg en één (1) overeenstemmende placebotablet van 50 mg worden tweemaal daags oraal ingenomen. Open-label verlenging: • Alle deelnemers: één (1) actieve tablet van 50 mg.

Inschatting van belasting en risico

De deelname aan dit onderzoek duurt voor de deelnemer 85 weken en bestaat uit een keuringsperiode, behandelingsperiode en een vervolgperiode. Tijdens de behandelingsperiode dienen de deelnemers elke 4 weken naar het onderzoekscentrum te komen. Er vinden tijdens het onderzoek in totaal 19 bezoeken aan het onderzoekscentrum plaats. Het personeel van het onderzoekscentrum zal ook 6 telefoongesprekken voeren. Op dag 546 ondergaan deelnemers vervolgbeoordelingen voor werkzaamheid en veiligheid. Op basis van niet-klinische toxiciteitsonderzoeken waren de belangrijkste organen/systemen voor toxiciteit het maagdarmkanaal, de lever, de nieren, het hematopoëtisch systeem, de ogen en mannelijke voortplantingsorganen.

Refractaire chronische hoest kan de kwaliteit van leven ernstig verstoren. De invaliderende effecten van chronische hoest zijn begrijpelijk, gezien het feit dat patiënten met RCC honderden keren

per
uur kunnen hoesten, maanden tot jaren lang. De behandelingsopties voor RCC zijn beperkt en niet optimaal vanwege lage werkzaamheid (vrij verkrijgbare geneesmiddelen) of slechte verdraagbaarheid (gabapentanoïden/opioïden).

Rekening houdend met de maatregelen die genomen zijn om het risico voor deelnemers aan dit onderzoek te minimaliseren, zijn de potentiële risico's in verband met BLU-5937 gerechtvaardigd gezien de verwachte voordelen die kunnen worden bereikt voor deelnemers met RCC. De algemene risico-batenbeoordeling wordt als gunstig beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Bellus Health, Inc.

Boulevard Armand-Frappier 275
Laval H7V 4A7
CA

Wetenschappelijk

Bellus Health, Inc.

Boulevard Armand-Frappier 275
Laval H7V 4A7
CA

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-we ... 24-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd 18 tot en met 80 jaar op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier
2. Is in staat de schriftelijke geïnformeerde toestemming beschreven in bijlage 1, sectie 10.1.5 te begrijpen, met inbegrip van naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het informatie- en toestemmingsformulier (ICF) en in dit protocol, geeft schriftelijk ondertekende geïnformeerde toestemming in aanwezigheid van getuige en gaat akkoord met het naleven van de vereisten in het onderzoeksprotocol, waaronder het beschikbaar zijn voor de duur van het onderzoek.
3. Na onderzoek naar mogelijke onderliggende oorzaken van chronische hoest is de diagnose RCC gedefinieerd als:
 - a) onvoldoende verbetering van hoest na de behandeling van de onderliggende aandoening(en) die bijdragen aan de hoest, OF
 - b) onverklaarde hoest waarvoor geen onderliggende aandoening is vastgesteld, ondanks adequaat onderzoek met diagnostische testen en behandelingspogingen
4. De evaluatie van de geschiktheidsbeoordelaar voorafgaand aan de randomisatie bevestigt dat de voorgeschiedenis van de deelnemer voldoet aan de diagnostische criteria voor RCC
5. Aanhoudende hoest gedurende ≥ 1 jaar voorafgaand aan de keuring
6. Radiografie van de borstkas of computertomografie van de thorax in de laatste 5 jaar voorafgaand aan de keuring en na het begin van chronische hoest vertoont geen afwijking die naar het oordeel van de onderzoeker significant bijdraagt aan de chronische hoest
7. Deelnemers moeten voldoen aan de volgende hoestfrequentiecriteria:
 - a) Deelnemers aan de algehele werkzaamheidspopulatie moeten een 24-uurs-periode hebben
hoestfrequentie van ≥ 16 hoest/uur bij Screening en ≥ 20 hoest/uur bij Basislijn (dag -7), of tussen ≥ 8 en < 40 hoest/uur bij screening en tussen ≥ 8 en < 20 hoest/uur bij baseline (dag -7). Ongeveer 25% van de deelnemers met een 24-uurshoestfrequentie tussen ≥ 8 en < 40 hoest/uur bij screening en tussen ≥ 8 en < 20 hoest/uur bij baseline zullen worden ingeschreven (ongeveer 63 deelnemers per behandelarm). Wanneer deze drempel van 25% is bereikt, mogen alleen deelnemers met een 24-uurshoestfrequentie van ≥ 16 hoest/uur bij screening en ≥ 20 hoest/uur bij Baseline zullen worden ingeschreven (ongeveer 187 deelnemers per behandeling arm).
 - b) Deelnemers aan de verkennende werkzaamheidspopulatie hebben:

24 uur

hoestfrequentie tussen >0 en <16 hoest/uur bij screening en a

Hoestfrequentie gedurende 24 uur tussen >0 en <8 hoest/uur bij baseline (dag 7). De verkennende populatie zal deelnemers inschrijven tot maximaal 25 per

behandelarm is geweest bereikt.

8. Een score ≥ 40 mm op de CS-VAS bij de keuring en baseline (dag 1)

9. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en ten minste 1 van de volgende voorwaarden van toepassing is:

i) Geen vrouw die kinderen kan krijgen, zoals beschreven in bijlage 5.

OF

ii) Een vrouw die kinderen kan krijgen en die ermee akkoord gaat om van de keuring tot en met het vervolgbezoek de anticonceptierichtlijn in bijlage 5 te volgen (2 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel)

Opmerking: Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bij de keuring een negatieve serumzwangerschapstest en bij baseline een negatieve urinezwangerschapstest voorleggen en moeten van de keuring tot en met het vervolgbezoek een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zeer effectieve anticonceptiemethoden in dit onderzoek omvatten: gecombineerde oestrogeen- en progestageenbevattende of enkel progestageenbevattende hormonale anticonceptiemiddelen gericht op remming van de ovulatie, spiraaltje, intra-uterien hormoonafgevend systeem, bilaterale afbinding van de eileiders, een partner die een vasectomie heeft ondergaan of een partner van hetzelfde geslacht) of akkoord gaat met totale onthouding, gedefinieerd als het afzien van heteroseksuele gemeenschap, zoals de voorkeur verdient en gebruikelijke levensstijl.

10. Mannelijke deelnemers moeten van de keuring tot en met het vervolgbezoek akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie, zoals beschreven in bijlage 5 van dit protocol, en mogen vanaf de keuring tot 3 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling geen sperma doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve roker of vaper of actief gebruik van tabaksrook, cannabisrook of nicotineverdampers

2. Personen die in de afgelopen 6 maanden gestopt zijn met roken of vaperen of personen met een rookgeschiedenis > 20 pakjes/jaar

3. Diagnose van chronische obstructieve longziekte, bronchiëctasieën, chronische bronchitis, cystische fibrose, pulmonale sarcoïdose, idiopathische longfibrose of andere significante of progressieve

luchtweg-/ademhalingsaandoening die de hoest kan beïnvloeden, gebaseerd op beoordeling van de arts

4. Voorgeschiedenis van infectie van de bovenste en/of onderste luchtwegen of significante verandering in de longstatus binnen 28 dagen van de keuring of tijdens de keuring of de enkelblinde inlooperperiode met placebo

5. In het laboratorium bevestigde infectie met ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus-2 (SARS-CoV-2) bij keuring of tijdens enkelblinde placebo Inloop

6. Medische voorgeschiedenis van maligniteit en afgeronde behandeling $\leq$ 5 jaar voorafgaand aan de keuring, met uitzondering van adequaat behandeld niet-gemetastaseerd plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom van de huid en/of cervixcarcinoom in situ

7. Voorgeschiedenis van een diagnose van drugs- of alcoholverslaving of -misbruik in de afgelopen 3 jaar, naar het oordeel van de onderzoeker, of een positief urinetestresultaat op opioïden bij de keuring. Stabiele opioïdenbehandeling voor niet-hoestindicatie toegestaan is (zie bijlage 4 van het onderzoeksprotocol)

8. Positieve serologische test voor HIV, hepatitis B of hepatitis C op Screening

Opmerking: Deelnemers met positieve hepatitis B- of C-serologie zullen dit wel hebben

bevestigende testen. Deelnemers met HIV die een stabiele behandeling hebben niet-detecteerbare viral load zijn acceptabel als de deelnemer anderszins voldoet

toelatingscriteria. Deelnemers met een positieve hepatitis C-antilichaamtest vanwege

eerder opgeloste ziekte die met succes een kuur hebben afgerond antivirale therapie kan alleen worden ingeschreven als deze bevestigend negatief is

hepatitis C RNA-test wordt verkregen en indien de deelnemer anderszins voldoet toelatingscriteria

9. Eerdere deelname aan een experimenteel onderzoek naar BLU-5937

Zie het onderzoeksprotocol voor de volledige lijst met exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-08-2023
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BLU-5937
Generieke naam:	BLU-5937

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

10 - Een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-we ... 24-05-2025

Datum:	24-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-513460-26-00
EudraCT	EUCTR2022-000223-20-NL
CCMO	NL82941.100.22