

Een open-label uitbreidingsonderzoek voor veiligheid van een onderzoek in meerdere centra naar liposomale amikacine voor inhalatie (LAI) bij volwassen patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) die refractair zijn voor behandeling

Gepubliceerd: 24-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van LAI (590 mg), eenmaal daags toegediend (q.d.) gedurende maximaal 12 maanden bij proefpersonen die refractair waren voor standaard behandeling met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mycobacterium-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43501

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INS-312

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

longinfectie, Mycobacteriële longinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Insmed Incorporated

Overige ondersteuning: Insmed Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amikacine, Liposomale, Mycobacteriële longinfecties

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten****PRIMAIR EINDPUNT - VEILIGHEID**

Het primair eindpunt is de frequentie van bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden (treatment-emergent adverse events, TEAE*s), TEAE's die leiden tot terugtrekking uit het onderzoek, ernstige bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden (serious adverse events, SAE*s), bijwerkingen van bijzonder belang, klinisch significante afwijkende laboratoriumtestresultaten en metingen van vitale functies. Het primair eindpunt beoordeelt de totale populatie en beschrijft de proefpersonen per in onderzoek INS-212 toegewezen behandelingsgroep (LAI als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen en een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen).

Secundaire uitkomstmaten**SECUNDAIRE EINDPUNTEN - WERKZAAMHEID**

De secundaire eindpunten beoordelen de totale populatie en beschrijven de proefpersonen per in onderzoek INS-212 toegewezen behandelingsgroep (LAI als

toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen en een behandeling met alleen meerdere geneesmiddelen).

1. Percentage proefpersonen dat kweekconversie bereikt (3 opeenvolgende maandelijkse negatieve sputumkweken zonder een terugval of herhaling) in maand 12/EOT.
2. Percentage proefpersonen dat kweekconversie bereikt in maand 6
3. Tijd tot kweekconversie. De datum van conversie wordt gedefinieerd als de datum van de eerste van ten minste 3 opeenvolgende maandelijkse kweekmonsters die MAC-negatief zijn.
4. De gemiddelde verandering ten opzichte van de beginwaarde in 6MWT-afstand in maand 6 en maand 12/EOT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-tuberculeuze mycobacteriën zijn alomtegenwoordig in de omgeving. De pulmonale infectie veroorzaakt door deze organismen heeft kenmerken die overlappen met tuberculose, maar de ziekte definitie kan complexer zijn, aangezien het vinden van een enkel isolaat in de luchtwegenafscheidingen niet noodzakelijk wijst op ziekte. In tegenstelling tot tuberculose, is er geen overtuigend bewijs van persoon tot persoon verspreiding. Het blijkt dat de prevalentie van menselijke ziekte toegeschreven aan deze organismen de laatste 2 decennia toeneemt. Longaandoeningen als gevolg van NTM werd traditioneel gerapporteerd als primair bovenste kwab fibreuze holte ziekte bij mannelijke rokers met emfyseem.

Recentelijk, lijken bepaalde ziektepopulaties en demografische populaties bijzonder vatbaar te zijn voor de nodulaire bronchiectasie longziekte met overheersende infectie van het voorste aspect van de midden-long.

De huidige behandeling van NTM longinfectie is vooral met meerdere geneesmiddelen ontwikkeld voor de behandeling van tuberculose. Deze benadering is niet optimaal en de morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met NTM infectie zijn significant. Een studie heeft aangetoond dat de mortaliteit na 5 jaar 40% was voor diegene die besmet waren volgens de ATS / IDSA criteria.

De lopende INS-212 studie werd ontwikkeld om te evalueren of het signaal dat geïdentificeerd werd in een voorgaande studie, bevestigd kan worden bij een langere LAI behandeling. De INS-312 studie is een open-label veiligheid extensie studie van de INS-212 studie. De INS-312 zal de veiligheid en verdraagbaarheid van een dosis van 590 mg LAI, eenmaal daags, toegevoegd aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen, bij proefpersonen met MAC long infecties die refractair zijn aan therapie, verder beoordelen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van LAI (590 mg), eenmaal daags toegediend (q.d.) gedurende maximaal 12 maanden bij proefpersonen die refractair waren voor standaard behandeling met meerdere geneesmiddelen en niet converteerden in onderzoek INS-212.

Secundaire doelstellingen

- 1.Het beoordelen van het aantal proefpersonen dat kweekconversie bereikt (3 opeenvolgende maandelijkse negatieve sputumkweken) in maand 12/EOT (End of Treatment, einde van behandeling)
- 2.Het beoordelen van het aantal proefpersonen dat kweekconversie bereikt in maand 6.
- 3.Het beoordelen van de tijd tot kweekconversie.
- 4.Het beoordelen van de verandering in de afstand in de zes-minutenlooptest (Six-Minute Walk Test, 6MWT) in maand 6 en maand 12/EOT.

Verkennde doelstellingen

- 1.Het beoordelen van de door de proefpersoon gemelde symptomen van NTM en verandering ten opzichte van de beginwaarde in scores voor kwaliteit van leven op de vragenlijst voor respiratoire aandoeningen van St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) en scores voor kwaliteit van leven op de SGRQ - deel II (Activiteiten van het dagelijks leven) en in maand 6 en maand 12/EOT.
- 2.Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de beginwaarde in de EQ-5D-3L-vragenlijst voor door de proefpersoon gemelde gezondheidsresultaten in maand 6 en maand 12/EOT

Onderzoeksofzet

Geschikte proefpersonen hebben met succes hun bezoek in maand 6 van onderzoek INS-212 afgelegd.

Tijdens het geplande bezoek in maand 8, zal bij geschikte proefpersonen worden bevestigd dat ze de INS-212-protocoldefinitie van kweekconversie niet hebben bereikt of een terugval of herhaling hebben ervaren.

Het geplande bezoek in maand 8 wordt het EOT-bezoek. Proefpersonen zullen bij het EOT-bezoek rechtstreeks van onderzoek INS-212 worden opgenomen nadat ze aan

alle geschiktheidscriteria voor INS -312 hebben voldaan.

Proefpersonen krijgen LAI 590 mg gedurende 12 maanden dagelijks toegediend als toevoeging aan een behandeling met meerdere geneesmiddelen.

Alle proefpersonen leggen routinematige bezoeken af op dag 1, maand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 en 12/EOT. Alle proefpersonen komen 1 maand na EOT terug voor een opvolgingsbezoek (EOS) zonder LAI-behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LAI wordt door Insmmed Incorporated geleverd in doorzichtige glazen flacons van 10 ml voor verneveling voor een afgegeven dosis van 590 mg. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend via inhalatie met behulp van de PARI Pharma GmbH eFlow® vernevelaar (eFlow® vernevelaar), een klein apparaat dat geneesmiddel afgeeft in de vorm van een nevel die in de longen wordt geïnhaleerd, en die is goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau voor gebruik in de Europese Unie (elders is het een experimenteel medisch apparaat dat nog niet commercieel werd goedgekeurd). Het onderzoeksgeneesmiddel wordt eenmaal daags toegediend. Proefpersonen die bronchospasme ontwikkelen, kunnen eerst met een bronchusverwijder worden behandeld voordat het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend. Proefpersonen die in onderzoek INS-212 eerst met een bronchusverwijder werden behandeld, dienen de voorbehandeling in onderzoek INS-312 voort te zetten.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van LAI zijn hoesten, gewrichtspijn, zachte tot middelmatige heesheid of stemverlies, ziek voelen, pijnlijke keel en irritatie, opgezette keel, mucus producerende hoest, koorts, loopneus, piepende ademhaling, sinus problemen, hoofdpijn, bloed hoesten, pijnlijke keel, ademhalingsnood, oorsuizen, vermoeid voelen, rillingen, bittere smaak in de mond, evenwichtsverlies, rillingen.

Er kunnen andere risico's zijn die ongekend zijn en die we niet kunnen voorspellen.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn de risico's geassocieerd aan bloedafname, gehoortest en electrocardiogram.

Meer details zijn op het patiënt informatie formulier te vinden.

Contactpersonen

Publiek

Insmmed Incorporated

Building 10, Finderne Avenue, 10
Bridgewater NJ 08807
US

Wetenschappelijk

Insmmed Incorporated

Building 10, Finderne Avenue, 10
Bridgewater NJ 08807
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 zijn geschikt om aan het onderzoek deel te nemen als ze aan alle volgende inclusiecriteria voldoen:

1. hebben met succes de bezoeken in maand 6 en bij EOT voor INS-212 voltooid
 2. hebben de INS-212-protocoldefinitie van kweekconversie niet bereikt (3 opeenvolgende maandelijkse negatieve sputumkweken) in maand 6 voor INS-212
- OF
- een terugval of herhaling hebben ervaren (agar positief of meer dan 2 opeenvolgende positieve resultaten in kweekvloeistof nadat kweekconversie heeft plaatsgevonden) in maand 6 voor INS-212
3. hebben therapietrouw met de behandeling aangetoond in INS-212, inclusief LAI, indien van toepassing
 4. zijn bereid om zich gedurende het verloop van het onderzoek te houden aan een behandelingsregime met meerdere geneesmiddelen
 5. vrouwen van vruchtbare leeftijd, gaan akkoord met het gebruiken van een aanvaardbare anticonceptiemethode (zoals ware onthouding [zich onthouden van heteroseksuele

geslachtsgemeenschap gedurende het hele onderzoek], hormonale of barrièremethodes, sterilisatie van de partner of spiraaltje) tijdens de deelname aan het onderzoek. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale, post-ovulatiemethode), verklaring van onthouding gedurende het onderzoek en terugtrekken zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.

6. de proefpersoon geeft schriftelijke geïnformeerde toestemming

7. zijn bereid om serum- en sputummonsters te laten bewaren

8. zijn in staat om zich te houden aan het gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen, onderzoeksbezoeken en onderzoeksprocedures zoals door de onderzoeker bepaald

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen zijn niet geschikt om aan het onderzoek deel te nemen als ze aan één of meer van de volgende criteria voldoen:

1. bereikt kweekconversie zonder terugval of herhaling in maand 6 voor onderzoek INS-212

2. voortijdig gestopt (vóór het onderzoeksbezoek in maand 6) met INS-212

3. voldoet aan één of meer van de exclusiecriteria van onderzoek INS-212, met uitzondering van het volgende:

a. kan de 6MWT niet uitvoeren

b. eerdere blootstelling aan LAI (waaronder klinisch onderzoek)

c. patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker de duur van het onderzoek denkkelijk niet overleven

d. actieve allergische bronchopulmonale mycose of een andere aandoening waarvoor chronische systemische corticosteroiden nodig zijn met een dosis die groter is dan het equivalent van 10 mg prednison/dag

e. beginnen met chronische behandeling (bijv., hoge dosis ibuprofen, geïnhaleerde anti-inflammatoire middelen zoals steroiden, laaggedoseerde onderhoudssteroiden, rhDNase)

4. een positieve zwangerschapstest hebben of borstvoeding geven. Alle vrouwen van vruchtbare leeftijd worden getest. Vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn, zijn gedefinieerd als postmenopauzaal (d.w.z. geen menstruatie gedurende ten minste 1 jaar) of chirurgisch of van nature steriel.

5. significant (zoals bepaald door de onderzoeker) gehoorverlies, evenwichtsstoornissen of neuromusculaire zwakte waarbij het mogelijke risico van toxiciteit van aminoglycoside zwaarder doorweegt dan het mogelijke voordeel

6. aspartaataminotransferase of alanine-aminotransferase * 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarde (Upper Limit of Normal, ULN) en/of totaal bilirubine * 2 maal ULN bij het onderzoeksbezoek van maand 6 voor INS-212

7. absoluut aantal neutrofielen * 500/*l bij hun onderzoeksbezoek van maand 6 voor INS-212

8. serumcreatinine > 2 maal ULN bij hun onderzoeksbezoek van maand 6 voor INS-212

9. huidig misbruik van alcohol, geneesmiddelen of illegale drugs

10. elke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, tussenkomt met het vermogen om het onderzoek veilig te voltooien of zich aan de vereisten van het onderzoek te houden.

11. een diagnose van myasthenia gravis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-06-2016
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Liposomaal amikacine voor inhalatie
Generieke naam:	Liposomaal amikacine voor inhalatie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-003170-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02628600
CCMO	NL55888.091.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	19-07-2017
Totaal aantal deelnemers:	1

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries